FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 10

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame BUFFET Yannick, née ARINAL

Externe des Hôpitaux de PARIS

née le 27 mars 1940 au Theil-sur-Huisne (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le .....

A propos d'un cas

D'ACIDÉMIE MÉTHYL - MALONIQUE

Président : M. Julien MARIE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N° —

—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame BUFFET Yannick, née ARINAL
Externe des Hôpitaux de PARIS
née le 27 mars 1940 au Theil-sur-Huisne (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le .....

A propos d'un cas

D'ACIDÉMIE MÉTHYL - MALONIQUE

Président : M. Julien MARIE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUGAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RAGADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

MM.

Parasitologie. . . . . LARIVIÈRE (M.)

Pathologie expérimentale et comparée . . . . . MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel . . . . . LŒPER (J.)

Pharmacologie . . . . . BOISSIER (J.-R.)
— . . . . . LECHAT (P.)

Physiologie . . . . . BARGETON (D.)
— . . . . . MALMEJAC (J.)
— . . . . . PARROT (J.)
à titre personnel . . . . . DEJOURS (P.)

Physiologie et biologie appliquée aux sports . . . . . SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale. . . . . FAUVERT (R.)

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie . . . . . COURY (Ch.)

Hygiène et Médecine préventive. . . . . BOYER (J.)

Médecine du Travail. . . . . DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et déontologie . . . . . DEROBERT (L.)

Pathologie exotique. . . . . BRUMPT (L.-C.)

Pathologie médicale. . . . . BUGE (A.)
— — . . . . . BRICAIRE (H.)
— — . . . . . CORNET (A.)
— — . . . . . HOUSSET (E.)
— — . . . . . LAROCHE (Cl.)
à titre personnel . . . . . AZERAD (E.)
— — . . . . . BOUR (H.)
— — . . . . . BROCARD (H.)
— — . . . . . CAROLI (J.)
— — . . . . . FACQUET (J.)
— — . . . . . LAMBLING (A.)
— — . . . . . LAUNAY (Cl.)
— — . . . . . PAYET (M.)
— — . . . . . PERRAULT (M.)
— — . . . . . SIGUIER (F.)
— — . . . . . WORMS (R.)
— — . . . . . BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire. . . . . TURIAF (J.)

Pathologie et Thérapeutique générales . . . . . MAURICE (P.)

Thérapeutique . . . . . LAMOTTE (M.)

Thérapeutique appliquée. . . . . MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut) . . . . . LENÈGRE (J.)
— — (Broussais) . . . . . SOULIÉ (P.)

Clinique dermatologique (Saint-Louis). . . . . DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Laribolsière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma grand-mère,
Madame le Docteur Raskine.

A la mémoire de mes très chers parents,
les Docteurs André et Nadia Arinal.

A mon mari.

A mes enfants,
Nathalie et André.

A toute ma famille.

A mes amis.

A notre maître,

Monsieur le Professeur Julien Marie,

Professeur de la Chaire de Médecine infantile et Pédiatrie sociale,

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Perelman,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

que nous remercions de nous avoir confié le sujet de cette thèse.

Nous le remercions aussi de l'enseignement qu'il nous a donné.

A Monsieur le Docteur Boisse
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris,

qui nous a guidée tout au long de ce travail avec beaucoup de bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux,

A nos maîtres d'Externat,

Monsieur le Docteur Bénassy,
Monsieur le Professeur Chigot,
Monsieur le Professeur Vialatte,
Madame le Docteur Aubry,
Monsieur le Professeur Deparis,
Monsieur le Professeur Turpin,
Monsieur le Docteur Maspétiol,
Monsieur le Professeur Julien Marie,
Monsieur le Professeur Michaux.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION 1

II. HISTORIQUE ..... —

III. OBSERVATION PERSONNELLE ..... —

1) Histoire de l'enfant - Etude clinique 2

2) Examens complémentaires et évolution 7

a) Problèmes de réanimation et d'équilibration 8
b) Perturbations biologiques propres à la maladie 9
c) Signes associés 11
d) Exploration dynamique 12
e) Régime hypoprotidique 16

IV. REVUE DES OBSERVATIONS PUBLIEES 17

1) Les deux cas princeps du groupe d'Oberholzer ..... —
2) Stokke et collaborateurs 20
3) Rosenberg et collaborateurs 22
4) Lindblad et collaborateurs 24
5) Morrow et collaborateurs 27

V. ETUDE SYNTHETIQUE ..... —

1) Sur le plan clinique ..... —
2) Sur le plan biologique 30
3) Sur le plan évolutif 33

VI. PHYSIOPATHOLOGIE - BIOCHIMIE ..... —

1) Rappel biochimique : le métabolisme de l'acide méthyl-malonique ..... —

a) Précurseurs ..... —
b) Dégradation du méthyl-malonyl-coenzyme A 34
c) Conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A 35

2) Physiopathologie ..... —

a) L'acidose ..... —
1. L'accumulation d'acide méthyl-malonique ..... —
2. Les autres acides organiques 36
3. Les bicarbonates 37

b) La cétose ..... —
c) Le trouble associé de la glycine 38

VII. GENETIQUE 39

VIII. THERAPEUTIQUE 40

IV. CONCLUSIONS 41

Bibliographie 42-43

Annexe technique 44

1. Acide méthyl-malonique
2. Corps cétoniques
3. Etude des acides aminés

I — INTRODUCTION

A la liste en pleine évolution des maladies métaboliques vient de s'ajouter récemment l'acidémie méthyl-malonique. La première description est due à Oberholzer et coll. à Londres. Au moment où paraissait leur publication, en octobre 1967, dans « Archives of disease in Childhood », Stokke et coll. à Oslo, faisaient connaître dans la revue « The Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation » de novembre 1967 leur propre observation, menée parallèlement.

Quelques autres cas ont été rapportés depuis.

L'objet de ce travail est, à la lumière d'une observation personnelle, que nous confronterons aux publications actuellement disponibles, de dégager les caractères cliniques, biochimiques, évolutifs de l'affection. On en soulignera l'intérêt pour le clinicien d'une part sur le plan du diagnostic (dans le cadre de la cétose périodique), d'autre part sur le plan de la thérapeutique.

II — HISTORIQUE

L'intérêt porté à l'acide méthyl-malonique en biochimie médicale est relativement récent.

En 1957, Thomas et Stalder isolent l'acide méthyl-malonique de l'urine humaine (où on ne le trouve qu'en quantité infime) et le caractérisent comme un produit intermédiaire normal du métabolisme.

En 1959, Weissbach et coll. montrent que le cobamide-coenzyme (B_{12}) joue un rôle essentiel dans un certain nombre de voies métaboliques.

Les années suivantes, 1960 à 1962, des auteurs précisent le rôle du cobamide-coenzyme dans l'isomérisation du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A. D'autres, Cox et White (3), montrent que, dans les cas de carence en vitamine B_{12}, il existe une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique, que l'on peut considérer comme un signe spécifique de ces états. En 1967, Gompertz (6) propose l'utilisation, pour le dépistage des cas limites (ou non caractéristiques cliniquement) de carence en vitamine B_{12} d'un test de charge en valine, précurseur de l'acide méthyl-malonique.

Ainsi jusqu'en 1967, on ne connaissait qu'une circonstance pathologique d'hyperacidurie méthyl-malonique : la carence en vitamine B_{12}.

Avec Oberholzer (17), apparaît une « nouvelle » maladie, liée à un défaut enzymatique qui entraîne l'accumulation d'acide méthyl-malonique en dehors de toute carence en vitamine B_{12}.

III — OBSERVATION PERSONNELLE

1) HISTOIRE DE L'ENFANT - ETUDE CLINIQUE

Dominique Dim... est née le 11 mai 1966, trois semaines avant le terme prévu de la grossesse, qui cependant s'est déroulée normalement. Naissance sans problème : cri immédiat ; poids de naissance 2,850 kg.

Cette petite fille est le premier enfant du couple, mais le deuxième enfant de sa mère divorcée et remariée. Ses parents sont bien portants, non consanguins. Le père est d'origine italienne (Naples). Son demi-frère, né en 1962 est bien portant. Il n'y a rien à signaler d'anormal dans l'une et l'autre famille.

L'enfant, nourrie au sein, prend un bon départ : comportement normal ; appétit satisfaisant ; prise de poids régulière. A l'âge de deux mois et demi, elle pèse 4,350 kg et est mise à un régime de cinq repas par jour avec allaitement mixte (deux biberons de lait en poudre demi-écrémé Guigoz - trois tétées) et introduction de farine. Ce changement est bien supporté. A l'âge de trois mois et une semaine, le sevrage est total. (Poids : 4,950 kg).

Dès ce moment, apparaissent des troubles digestifs, marqués par un épisode de diarrhée qui dure environ une semaine, et des vomissements répétés, d'abord intermittents, puis de plus en plus fréquents. La courbe pondérale stagne. Du lait Guigoz on passe au Lémiel, mais sans résultat : à l'âge de sept mois, l'enfant ne pèse que 4,850 kg c'est-à-dire le même poids qu'à trois mois. Les parents se souviennent de l'élevage difficile de l'enfant, anorexique, vomisseuse, hypotrophique, mais ne peuvent donner aucune précision sur l'âge du contrôle correct de la tête, celui de l'acquisition d'une bonne station assise. Cependant le développement psychomoteur de Dominique semble sensiblement normal, puisqu'elle a marché à seize mois et demi.

A l'âge de 21 mois, en février 1968, l'enfant fait une crise convulsive de l'hémicorps gauche, brutale, sans fièvre, suivie d'une perte de connaissance, au décours de laquelle elle reste très somnolente. Comme quelques heures plus tard la température est montée à 39°2, et que l'électroencéphalogramme montre « un tracé très altéré avec activité asymétrique et suspicion de localisation gauche (rythme δ à 1,5 c/s au niveau de l'hémisphère gauche) », l'enfant est hospitalisée à la clinique médicale infantile du Professeur Julien Marie (Hôpital des Enfants-Malades ; Service du Professeur Agrégé Perelman).

On apprend alors que cette crise convulsive est la quatrième dans la vie de l'enfant. Les autres sont survenues en juillet 1967, à 14 mois, et à deux reprises en janvier 1968, à 20 mois ; elles ne se sont pas accompagnées de fièvre et leurs circonstances sont mal précisées.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier en dehors :

— de l'aspect geignard de l'enfant

— et de son hypotrophie marquée, puisque, à 21 mois, elle mesure 77 cm, pèse 8,600 kg, a un périmètre crânien de 44 cm, ce qui la place dans la deuxième déviation standard inférieure.

Les examens paracliniques sont normaux :

— examen du fond d'œil,

— étude du liquide céphalo-rachidien,

— étude de l'ionogramme sanguin (pH 7,39, urémie 0,25 g ‰, glycémie 0,87 g ‰). Seul, l'électroencéphalogramme, refait huit jours après la crise, montre la « persistance d'altérations, avec cette fois, tracé plus lent à droite ». Après une semaine d'observation, l'enfant sort du service, avec un traitement barbiturique d'Alepsal * (6 cg/j).

A la consultation, un mois et demi plus tard, devant le tracé d'un nouvel électroencéphalogramme montrant

« un tracé trop ample et trop aigu durant la veille, des anomalies très suspectes avec pointes microvoltées à localisation paracentrale droite, apparaissant lors de l'endormissement et surtout pendant le sommeil »,

on décide de poursuivre à la même dose le traitement par l'Alepsal *, et on envisage en cas de persistance des anomalies latéralisées de faire une encéphalographie gazeuse.

Au cours des mois suivants, sont à signaler :

— la persistance de difficultés alimentaires ;

— la survenue d'une crise convulsive, contemporaine semble-t-il d'un accès de fièvre à 39°, limitée à un tremblement des extrémités, avec révulsion des

yeux, grincement des dents, non suivie d'hypertonie ni de perte de connaissance. Le traitement barbiturique avait été interrompu « par oubli du médicament à la maison » pendant les vacances d'été en août 1968. (Depuis, reprise régulière de l'Alepsal *...) ;

— l'enregistrement d'un électroencéphalogramme de contrôle en décembre 1968, avant un rappel de vaccination Tétracoq : le tracé est apparu « mieux structuré que le précédent et globalement symétrique ». La vaccination sous couvert de 9 cg d'Alepsal * pendant quelques jours s'est passée sans complication ;

— le sentiment des parents que leur fille ne se développe pas tout à fait normalement, qu'elle est « en retard » ; ce qui les a conduits sur le conseil du pédiatre, à demander une consultation « psychologique » à l'hôpital Trousseau. Le QD a été évalué en décembre 1968 à 80.

A l'âge de 2 ans 9 mois, en février 1969, survient l'épisode actuel. Après quatre jours de rhinorrhée discrète, de petite toux banale, le 15-2-69 la fièvre s'élève (38°7), l'infection respiratoire s'aggrave avec recrudescence de la toux, vomissements à l'occasion des accès de toux, et anorexie.

Au cours de la nuit du 15 au 16, l'enfant assoiffée réclame à boire mais toute absorption de liquide est suivie de vomissements incoercibles ; malgré cela, l'enfant ne paraît pas abattue ; elle demande même à jouer. Sa température est à 36°2.

Le matin du 16-2-69, au réveil, l'enfant est grognon et refuse de manger. On lui fait cependant absorber deux comprimés d'Alepsal * (3 cg) et on lui met un suppositoire de Terrapneumine *.

Vers 10 h 30, elle paraît dormir profondément, mais sa respiration bruyante inquiète sa mère qui veut la réveiller et constate alors que Dominique « fait sa crise » : ses yeux sont révulsés, elle est très molle mais ne présente pas « comme d'habitude » des secousses des extrémités des membres.

Les parents alarmés essaient de la faire boire ; l'eau n'est pas déglutie. Devant cette somnolence, cette perte de conscience entrecoupée de vagues sursauts où l'enfant semble s'éveiller et regarder, ils appellent leur médecin. Celui-ci trouve l'enfant en crise convulsive, et lui fait immédiatement une injection intramusculaire de Gardénal * (0,04 g), Soludécadron * (2 mg), Pénicilline-Colimycine.

Comme deux heures plus tard l'enfant est toujours dans un état comateux, il demande l'hospitalisation dans le service du Professeur Julien Marie, le 16-2-1969 vers 16 h 30.

Lors de son admission, Dominique est dans un coma léger, plutôt même en état de torpeur. Elle réagit au pincement. Les réflexes cornéens sont présents.

On observe :

— une grande hypotonie avec aréflexie tendineuse généralisée, mais le réflexe cutané plantaire est en flexion. Il n'y a ni signes méningés, ni signes neurologiques de localisation,

— une hypothermie à 35°5.

Sa respiration ample, bruyante, de type Küssmaul, est insuffisamment expliquée par l'encombrement bronchopulmonaire avec râles bronchiques, entendus à l'auscultation dans les deux champs pulmonaires.

Par ailleurs, l'examen cardiovasculaire est normal (cœur régulier, tension artérielle 11/6), l'abdomen est souple, le foie de volume normal.

Les premières hypothèses diagnostiques évoquées sont :

1) un coma post-critique : mais cela semble peu probable ; le coma est très prolongé, l'état général gravement altéré ;

2) une intoxication ; particulièrement une intoxication barbiturique chez une enfant soumise depuis un an à ce traitement ;

3) une infection.

Rapidement est fait un prélèvement sanguin pour les premiers examens d'urgence, puis est posée une perfusion veineuse de sérum glucosé hypertonique à 10 % (500 ml contenant 1,50 g de NaCl et 1 g de Gluconate de Calcium) car l'enfant est déshydratée.

Tandis que les examens du fond d'œil et du liquide céphalo-rachidien sont normaux, l'ionogramme sanguin donne les résultats suivants :

- Na 134 mEq/l
- K 5,6 mEq/l
- Cl 110 mEq/l
- Calcémie, normale : 102 mg/l
- Urémie, un peu élevée : 0,60 g/l
- Glycémie, nettement augmentée : 1,96 g/l
- Réserve alcaline, très basse : 10 mEq/l

complétés par les données de l'Astrup :

- pH sanguin : 6,85
- Bases-déficit : — 21,

et peu après, par les résultats de l'analyse de la première miction ; les urines, très acides, ne contiennent :

- ni sucre
- ni corps cétoniques
- ni barbituriques (Réaction de Parri négative).

On se trouve donc devant un coma avec acidose importante.

Il ne semble pas s'agir d'une méningite, ni d'une appendicite, diagnostics nécessairement envisagés devant des vomissements et un état d'acidose.

Il ne semble pas s'agir d'un coma diabétique, révélateur d'un diabète jusque-là insoupçonné : bien que la glycémie soit à près de 2 g/l, il n'y a ni glycosurie, ni cétonurie à la première analyse.

L'hypothèse d'une origine respiratoire de l'acidose paraît pouvoir être exclue : l'enfant n'est pas en état de grande insuffisance respiratoire.

L'hypothèse d'une origine rénale est aussi exclue, que ce soit une glomérulonéphrite terminale car l'urémie n'est pas très élevée, ou que ce soit une tubulopathie car le pH urinaire est acide et il n'y a pas d'hyperchlorémie.

L'étiologie barbiturique du coma est éliminée ; mais on retient encore la possibilité d'une autre intoxication.

Tout en poussant les investigations en ce sens, on institue un traitement symptomatique de l'acidose, par apport intraveineux de bicarbonate de sodium ; celui-ci, après administration de 40 milliéquivalents, entraîne une amélioration de l'état de conscience, sensible vers 20 h 30 ce même jour.

Cependant, l'enquête toxique est peu fructueuse :

— il semble, après l'interrogatoire précis et détaillé des parents, que l'on puisse écarter l'hypothèse d'une intoxication par un produit ménager ;

— l'intoxication salicylée évoquée devant les urines très acides donnant une réaction aux salicylés très positive, est éliminée au reçu, au milieu de la nuit, du résultat du dosage de la salicylémie à 3 mg/100 ml (limite thérapeutique 40 mg/100 ml).

Dans le courant de la nuit du 16 au 17-2-1969, l'effort est donc concentré sur la correction de l'acidose, de la déshydratation, à l'aide de perfusion veineuse de sérum glucosé et de bicarbonate de sodium, sous contrôle constant du pH sanguin par Astrup.

A minuit est mise en route une perfusion de 250 ml de sérum glucosé à 5 %, prévue pour six heures, et contenant 40 mEq de bicarbonate de sodium, 20 mEq de lactate de potassium.

Mais à 4 h 30, l'enfant qui a déjà reçu 156 mEq de pouvoir tampon, se trouve en hypercorrection de son acidose, avec un pH sanguin à 7,50 et un excès de bases à + 1,5.

A l'examen clinique, on note alors que l'état de conscience est meilleur, que l'hypotonie est moins marquée, que la respiration devient plus régulière ; la température est à 38°5. On entend des ronchus dans les deux champs pulmonaires.

Au point de vue paraclinique, on note pour la première fois :

— la présence en quantité importante de corps cétoniques dans l'urine (Acétest + + +) ;

— une coloration marron, inhabituelle, du phénistix ne ressemblant pas à celle des salicylés.

Au point de vue thérapeutique, on interrompt la perfusion en cours, et on la remplace par :

— 250 ml de sérum glucosé (prévus pour 6 heures)
— 0,50 g de NaCl
— 2 g de KCl
— une ampoule de gluconate de calcium
— 250 mg de Totapen *

arrêtant ainsi, pour un temps, l'apport bicarbonaté.

Dans la matinée du 17-2-1969, l'état de l'enfant est moins alarmant et l'on peut faire un bilan. On se trouve devant une petite fille de 2 ans, 9 mois, qui pèse 9,300 kg, mesure 84 cm et a un périmètre crânien de 45,5 cm. Son panicule adipeux est extrêmement mince.

Elle est donc très petite, hypotrophique, microcéphale, et présente un retard mental (quotient de développement évalué, en décembre 1968, à 80).

Cette enfant, traitée depuis un an par barbituriques pour convulsions d'origine inexpliquée avec altérations électroencéphalographiques, fait, à l'occasion d'une rhinobronchite apparemment banale, et après des vomissements incoercibles pendant toute une nuit, une crise convulsive. Elle se trouve depuis 24 heures, d'abord dans un état comateux avec hypotonie, abolition des réflexes tendineux et acidose très importante (pH 6,85), puis après correction de l'acidose, dans un état de torpeur, où l'hypotonie tout en étant moindre, persiste et où les réflexes tendineux sont retrouvés. L'examen clinique ne montre alors rien de particulier en dehors d'une inspiration un peu bruyante et de gros râles bronchiques diffus et transmis dans les deux champs pulmonaires à l'auscultation ; mais l'examen d'urine montre, fait nouveau et important, une **acétonurie massive,** apparue après environ dix heures de perfusion.

Les causes d'intoxication exogène ayant pu être écartées, la discussion diagnostique tourne autour des causes endogènes, abordant les maladies métaboliques :

— le diabète ; nous avons vu que ce diagnostic avait déjà été discuté, puis rejeté ;

— une glycogénose ; c'est très improbable. Il n'y a aucun argument en sa faveur car la glycémie est élevée et le foie est de volume normal.

Avant de conclure à un accès de « cétose fonctionnelle », on envisage (Docteur Boisse) un certain nombre de maladies métaboliques plus rares, mais connues comme responsables d'acido-cétose et de retard mental :

a) **La leucinose** ou « maladie des urines à odeur de sirop d'érable » (11-15-24) due à un blocage de la décarboxylation oxydative des acides aminés à chaîne ramifiée (leucine-isoleucine-valine) et qui se caractérise sur « le plan biochimique par une augmentation importante dans le sang et dans l'urine de la valine, la leucine et l'isoleucine, ainsi que des acides α-cétoniques correspondants : acides α-céto-isovalérique, α-iso caproïque et α-céto-β-méthyl-valérique ».

Dans le cas de Dominique, on envisage ce diagnostic, non pas dans sa forme habituelle, précoce, apparaissant dans la période néonatale, après un intervalle libre d'une semaine environ et rapidement mortelle, mais dans sa « variante », intermittente, ne s'extériorisant en poussée d'acido-cétose qu'en certaines circonstances (lors d'une infection intercurrente par exemple), dont on connaît quelques cas.

b) **L'acidémie isovalérique** ou « sweaty feat disease », décrite pour la première fois par Tanaka et coll. en 1966 (22), due à un blocage métabolique intéressant la seule leucine au niveau de la transformation de l'isovaléryl-coenzyme A en β-méthylcrotonyl-coenzyme A, et entraînant l'accumulation d'acide isovalérique.

Cette maladie détermine :

— l'apparition dès le plus jeune âge de crises de vomissements avec acidose métabolique, état stuporeux et coma, induites par l'ingestion de protéines et les infections intercurrentes ;

— une odeur particulière des urines, de l'haleine, de la sueur (odeur de « fromage » ou « de pieds en sueur ») ;

— un retard mental modéré.

c) **L'acidémie propionique,** maladie métabolique qui donne aussi une acido-cétose précoce, et dont il n'existe qu'une seule observation (7).

d) **L'hyperglycinémie idiopathique ou glycinose dans sa forme avec cétose.** Mais cette forme de la maladie, mise au rang des « urgences néonatales », se manifeste très tôt par des vomissements sévères, des troubles neurologiques, une acidose avec cétonurie ; nous en reparlerons plus loin.

e) **L'acidémie méthyl-malonique,** bien décrite par Oberholzer en 1967 comme acidose métabolique permanente jalonnée d'épisodes d'acido-cétose sévère, déclenchés par des infections intercurrentes.

Tandis que les examens sont orientés dans cette optique de recherche, l'enfant dans un état d'équilibre précaire, se remet en acidose dans l'après-midi du 17-2-69 (pH sanguin 7,27 ; BD — 15) et requiert à nouveau un apport de bicarbonates.

Dès le 18-2-69 des arguments déterminants permettent d'approcher de plus près le diagnostic. En effet, tandis que la glycémie est à 1,76 g/l (sous perfusion glucosée), l'urémie à 0,15 g/l, la protidémie à 54 g/l :

— l'ionogramme sanguin montre la présence en grande quantité d'**acide acétyl-acétique** ++++ ;

— les réactions à l'acétest, au perchlorure de fer ($FeCl_3$), à la dinitro-2-4 phényl-hydrazine, fortement positives, montrent la présence en grande quantité de **corps cétoniques** dans l'urine ;

— la chromatographie des acides aminés révèle **une élévation de la glycine** dans le sang et dans l'urine.

Dès lors la discussion se réduit à trois possibilités, puisqu'il s'agit d'une maladie avec acido-cétose, cétonurie et élévation de la glycine.

1) **Glycinose avec cétose** (2-15-16)

Comme nous l'avons dit plus haut, cette forme de la maladie se manifeste très précocement et évolue vite vers la mort si le malade n'est pas traité assez tôt.

La première description est due à Childs et coll. en 1961, concernant un nourrisson qui présentait depuis la période néonatale des vomissements sévères persistants, une somnolence, une hypertonie, une acidose avec cétonurie.

L'évolution s'est faite par poussées successives de vomissements avec acido-cétose, souvent associées à des infections respiratoires, à des troubles hématologiques (leuco-neutropénie, thrombopénie intermittente) et nettement influencées aussi par la teneur en protéines du régime.

Des études ultérieures ont permis à Childs et Nyhan de mettre en évidence dans cette maladie le rôle cétogène de cinq acides aminés : leucine - isoleucine - thréonine - valine - méthionine et à Menkès (12) de caractériser les corps cétoniques, qualitativement différents de ceux que l'on rencontre dans les états de cétose d'autre origine (jeûne - diabète - régime hyperlipidique), puisqu'ils sont formés en partie, de corps cétoniques à longues chaînes (butanone 2 ; présence de pentanone 2 ; pentanone 3 ; hexanone 2). Mais cette forme précoce de la maladie n'a pas été décrite chez l'enfant plus âgé, pour lequel on a pu observer des formes sans cétose associées à un retard mental.

2) **Acidémie méthyl-malonique**

C'est le diagnostic le plus probable. L'association d'une élévation de la glycine y est habituellement observée.

3) On ne peut omettre d'évoquer la possibilité d'un **déficit en carbamyl-phosphate-synthétase,** enzyme du cycle de l'urée, maladie décrite par Freeman et coll. en 1964 (14) comportant, induits par le lait ou l'alimentation par hydrolysats de protéines, des vomissements survenant dès le plus jeune âge, des épisodes de déshydratation, d'hypotonie, de coma acido-cétosique, ou d'état de torpeur (pendant lequel le taux d'ammoniaque est élevé dans le sang et le liquide céphalo-rachidien), une hyperglycinémie, des troubles hématologiques (neutropénie cyclique).

C'est alors que le diagnostic d'acidémie-méthyl-malonique est confirmé par le dosage de l'acide dans l'urine, qui montre une excrétion de 8 g/24 heures.

L'enfant est transférée du service du Professeur agrégé Perelman à la « Clinique des Maladies des Enfants » du Professeur Mozziconacci, dans le service des maladies métaboliques du Docteur Boisse.

2) EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET EVOLUTION

Dès le moment où le diagnostic a été connu, il s'est agi :

— tout en combattant la sévère poussée d'acido-cétose et en équilibrant l'enfant, de mettre en évidence toutes les caractéristiques connues de la maladie :

- permanence de l'accumulation d'acide méthyl-malonique, par dosages répétés dans les urines, le sang, le liquide céphalo-rachidien,
- nature particulière des corps cétoniques pendant la poussée aiguë d'acido-cétose ;

— de rechercher s'il y avait d'autres perturbations biologiques associées (en particulier de la glycine et de l'acide lactique) ;

— une fois l'équilibre acquis, d'explorer dynamiquement le trouble par des épreuves de charge en valine, en protéines et en vitamine B_{12} ;

— d'essayer de localiser le déficit enzymatique, par l'étude enzymatique des leucocytes de notre malade ;

— d'étudier les réponses cliniques et biologiques de l'enfant sous différentes thérapeutiques :

- régime hypoprotidique,
- épreuve à la vitamine B_{12} à fortes doses.

La conduite thérapeutique a été guidée par les résultats des « Astrup », des ionogrammes sanguins et des analyses d'urines, qui sont donnés dans ce tableau.

Jours	16.2		17.2			18.2	19.2	20.2	21.2		22.2			23.2	24.2	25.2	26.2	27.2
Heures	19 h	22 h	4 h 30	15 h	22 h 30	9 h		11 h 30	9 h	18 h 30	9 h 15							
Astrup																		
pH sanguin	6,85	7,11	7,50	7,26	7,27	7,44		7,24	7,35	7,46	7,41	7,40	7,40	7,40		7,35	7,38	
pCO_2		36	29		23			17	28,5	33	41	33	40	57		38	36	
Bases déficit	— 21	— 18	+ 1,5		— 15			— 18	— 8	+ 0,5	+ 1	— 3	0	+ 5		— 4,5	— 3	
Bases totales		29			35			29	42		52	49	54,5	61		47	50	
Bicarb. stand.		11,7	25		14			13	18		25	22	24	28		21	23	
Bicarb. réels			22					7										
Iono. sanguin																		
Urée g/l	0,60			0,30		0,15	0,10				< 0,10			0,08			0,24	0,32
Sucre g/l	1,96					1,76	0,52	0,53	1,25		1,28							
Calcium g/l	1,02																	
Acide acétyl. acét.				++++		++++												
Na mEq/l	134			139		130	136				131			138			138	134
K mEq/l	5,6			5,1		3,3	2,8				4,8			4,6			5,1	4,6
Cl mEq/l	100			114		102					97			103			96	102
RA mEq/l	10						15							16,5			19,5	16
Protides g/l				61		54												
Analyses d'urine																		
Acétest	—		+ + +			+ + +	+ + +	+ + +	+ + +		±			—		—	traces	traces
DNPH								+ + +	+ + +		—			—		—		
Brandt								+ + +	+ +		—			—		—	—	
Cétavlon								—	NI		NI			—		NI		
Sucre	—		—			—	—	—	—	—	—			—		—	—	—

Les 16, 17 et 18 février, l'enfant a été réhydratée par voie evineuse et équilibrée par un apport de bicarbonate de sodium dans la perfusion, variable en fonction de son pH sanguin.

Dès le 18-2, le diagonstic étant posé, on a institué un régime hypoprotidique à 2,5 g/kg/jour de protéines. Mais tout essai d'alimentation a été suivi de vomissement.

La perfusion a dû être poursuivie encore plusieurs jours.

Le 23-2, l'état de l'enfant étant très amélioré, un essai d'alimentation par la bouche est tenté, avec succès : à ce moment-là elle est encore perfusée et sous 20 mEq de bicarbonate/jour, par voie veineuse.

Le 24-2, l'enfant ne vomit pas, mange normalement (régime contenant 2,5 g/kg/j de protéines) et reçoit 20 mEq de bicarbonate par la bouche. Le bilan clinique et paraclinique est satisfaisant : l'acidose est corrigée, il n'y a plus de corps cétoniques dans les urines.

A partir du 25-2, la perfusion est supprimée. L'enfant mange, mais présente quelques petits rejets les deux jours suivants.

Le 27-2, pour la première fois, elle s'alimente vraiment normalement. On signale des traces d'acétone dans les urines de la matinée.

Le 28-2, on décide de diminuer la dose quotidienne de bicarbonate, passant à un apport de 15 mEq/jour.

Ainsi au bout de 10 jours, l'enfant paraît bien équilibrée : sous un régime hypoprotidique à 2,5 g/kg/j de protéines et 15 mEq de bicarbonate.

Le 5-3-69 : tout allant bien, on décide de supprimer totalement l'apport bicarbonaté et de ne garder qu'un régime hypoprotidique à 2 g/kg/j de protéines.

B) PERTURBATIONS BIOLOGIQUES PROPRES A LA MALADIE

1 - **Permanence d'une accumulation d'acide méthyl-malonique**

La caractérisation en a été faite par chromatographie mono et bidimensionnelle sur papier et en couche mince, et le dosage par méthode colorimétrique (voir annexe technique).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	18.2	19.2	20.2	21.2	22	23	24	25	26	27	1.3	5.3	7.3	12.3
AMM														
Urines g/l	8	11	10,5	11,25	7,2	1,32	2,4	2	0,200	0,115	0,125			0,105
Sang mg/l				36								15		5,9
LCR mg/l									8,9					

Commentaires : en poussée aiguë d'acidocétose, les taux sont très élevés. A partir du 23 février, où l'amélioration est générale et où l'enfant commence à s'alimenter, les valeurs s'abaissent nettement, continuent à s'abaisser sous régime, à 2 g/kg/j de protéines, mais persistent à des taux anormalement élevés.

2 - Détermination des corps cétoniques

Pendant 5 jours, du 17 au 22-2-1969, période aiguë de la maladie, la réaction à la dinitrophényl-hydrazine a été très positive.

Les corps cétoniques ont été identifiés par chromatographie de la fraction neutre (voir annexe technique), selon la méthode utilisée par Rosenberg (18) en :

Acétone +++ Butanone + Pentanone traces	dans les urines	et	Acétone +++ Butanone ±	dans le sang

Il existe donc des corps cétoniques à longues chaînes.

3 - Etude des acides aminés

Elle a été faite par chromatographie mono et bidimensionnelle, les dosages par auto-analyseur « Technicon » (voir annexe technique).

Les résultats en sont donnés dans les deux tableaux suivants où l'on remarque que :

1) Il existe une hyperglycinémie nette (60 μmoles/100 ml) au premier dosage, et accompagnée d'une hyperglycinurie marquée (190 mmoles) ;

2) les taux de glycine dans le sang et l'urine augmentent au fur et à mesure que l'équilibre de l'enfant s'améliore ;

3) il existe une élévation modérée de l'alaninémie qui évolue parallèlement à celle de la glycinémie.

Dans le sang : dosage en micromoles/100 ml de sérum.

	18.2	21.2	5.3	7.3	12.3	Valeurs normales
Taurine	14,3	13,5	13,7	7,7	12,5	2,6-11,2
Ac. aspartique	4,4	5	1,8	5,5	2	1,6- 3,4
Thréonine	13	20	20,4	24,2	13,5	5,4-16,6
Sérine	6,5	25	22,2	33,5	19,5	4 -13,2
Ac. glutamique	1,3	1	1,8	2,2	1,5	2,4-11,8
Proline	6,5	10	14	12,1	12,5	11,8-23
Glycine	**60**	**80**	**110**	**187**	**115**	4,4-29
Alanine	**16**	**15**	**39,6**	**48,4**	**50**	10 -40
Ac. NH_2 butyr.	1,3	2,4	1,2	traces	traces	0,6- 4,8
Valine	7,8	10	8,4	6	8,5	8,8-29
Cystine	traces	2,5	9,1	traces	traces	1,8-12,2
Méthionine	1,3	2	1,8	1,1	2	0,4- 4,4
Isoleucine	4,4	5	4	2,7	4	3,6- 8,2
Leucine	6,5	10	5,3	4,4	6	6,8-15,8
Tyrosine	3,2	4	4,2	3,3	4,5	2,5- 6
Phénylalanine	5,2	5	4	2,75	4,4	2,8- 6,8
Ornithine	5	4,8	8,4	7,7	11,5	4,2- 9
Lysine	6,5	10	18	12,1	16	4 -16,2
Histidine	3,9	3	3	2,2	2,5	3,2- 8,5
Arginine	traces	5	6,6	6,6	4	2 -14

Dans les urines : dosage en millimoles x 10^2/24 h.

	18.2	21.2	1.3	Valeurs normales
Taurine	2,75	12,1	1,2	6-96,9
Ac. aspartique	0	0	0	0
Thréonine	5,5	7,2	10,2	3,5-24,8
Sérine	5,5	4,5	1,4	15,5-54
Ac. glutamique	tr	1,35	tr	0
Proline	0	0	0	0
Glycine	**190**	**342**	**340**	16-142
α — alanine	2,5	4,5	8,5	1,2-44
Valine	tr	2,25	tr	1,5-5
Cystine	tr	tr	tr	4-16
Méthionine	tr	tr	tr	2-9,5
Isoleucine	tr	1,35	tr	1,8-5,6
Leucine	0,75	2,3	tr	2,7-8,3
Tyrosine	0,75	1,8	tr	4,2-16,9
Phénylalanine	1,25	1,35	tr	2,4-10,6
B. AIB	tr	tr	tr	4,5-16,6
Ornithine	tr	3,15	1,4	0
Lysine	2,5	6,75	2,2	7-64
Histidine	6	18,9	4,4	30-128
Méthyl 3 Histidine	0	0,9	tr	5,5-24,7
Arginine	tr	tr	tr	0

C) SIGNES ASSOCIES

1 - Etude hématologique

		19.2	21.2	24.2	26.2
Hémogrammes	GR Hb VG	3 800 000 11,5 1,03	3 600 000 10,5	3 730 000 10,5	
	GB PN	15 000 80 %	5 800 64 %	8 800 69 %	10 000 51 %
	Plaquettes	205 000	280 000	280 000	420 000
Myélogramme					Normal. Présence de mégacaryocytes normaux à tous stades

Sur les quelques examens sanguins réalisés il n'y a pas d'anomalie particulière : pas d'anémie (mégaloblastique notamment : moelle normale), pas de leucopénie avec neutropenie, pas de thrombopénie.

2 - **Autres dosages sanguins**

	19.2	21.2	26	23	7.3	13.3
Acide urique mg ‰	74		30			
Acide pyruvique mg ‰		6,5			18	11
Acide lactique mg ‰		143			285	169,5
Ammoniémie γ/ml				2,6 N: 0,7 à 1,5		
Vitaminémie B_{12}			normale			

Ainsi :

1) l'acide urique élevé à un premier dosage s'est ensuite normalisé ;

2) l'acide pyruvique et l'acide lactique, d'abord normaux, lors du premier examen, se sont ensuite nettement élevés, de manière persistante ;

3) le dosage de l'ammonienicé, fait une seule fois en période d'équilibre, a donné un résultat élevé (2,6 γ / ml).

D) EXPLORATION DYNAMIQUE

Après trois semaines d'évolution favorable, l'enfant se trouve dans un état clinique satisfaisant. L'appétit est correct. Elle mange normalement sans vomir, équilibrée par un régime restreint en protides (2 g/kg/j.).

L'examen neurologique est normal le comportement de l'enfant aussi. Dominique s'est habituée à son entourage, n'a plus l'hostilité qu'elle manifestait au début de son séjour.

Le moment est favorable pour la réalisation de tests psychologiques (tests sans langage de Mme Borel-Maisonny ; échelle de développement psycho-moteur de la première enfance de Brunet-Lézine). Son quotient intellectuel est évalué à 79. Son niveau verbal est inférieur à 2 ans (situé entre 18 et 21 mois) : résultats confirmant son retard mental.

Les électroencéphalogrammes enregistrés au cours de cette hospitalisation ont montré :

le 18-2-69 (au décours du coma) : « ondes lentes, amples, de 1 à 2 cycles/s généralisées, bilatérales, de morphologie très aiguë, à prédominance antérieure et temporale. Quelques séquences d'un rythme plus lent de 3 à 4 c/s. Conclusion : tracé très ralenti et très structuré ; surchargé d'ondes lentes » ;

le 27-2-69 : « tracé nettement trop riche en ondes lentes, non franchement localisées, mais ayant un maximum droit. Il présente en outre quelques potentiels pointus indiscutables, infracliniques, non localisés qui ont une projection paracentrale. Le sommeil est également trop lent. On ne peut parler d'amélioration ».

Dans cette période d'équilibre, on tente des épreuves de charge en éléments précurseurs de l'acide méthyl-malonique, étudiant les réponses cliniques et biochimiques de l'enfant.

1. Charge en L-valine

a) Résultats de l'épreuve faite le 7-3-69

		Dosages de Base	9 h 30	11 h 30 2 h après	13 h 30 4 h après	15 h 30 6 h après	9 h 30 24 h après
NEFA mEq/l		525	INGESTION DE 2 G DE VALINE	480	490		
pH		7,35		7,35	7,28	7,25	
pCO_2					46		
Bases déficit					— 6		
Bases totales					43		
Bicarb. stand.					19,5		
Glycémie (Glucose vrai) g/l		0,54		0,70	0,60	0,85	
AMM	sang mg/100 ml	10		9	12	12	
	urines mg/24 h	60 des 24 h précédant l'épreuve					109 des 24 h suivant l'épreuve
Ac. pyruvique mg/l		18		5	18	27	
Ac. lactique mg/l		285		305	380	290	
Glycine	sang µmoles/ /100 ml	187		156	126	168	
	urines						
Corps cétoniques	sang	±		±	Prélèv. insuff.	Prélèv. insuff.	
	urines						

b) Commentaires

1) Sur le plan clinique, l'épreuve de charge en valine a été bien supportée. Après un prélèvement sanguin pour obtenir les taux de base de chaque élément à contrôler, on a fait ingérer à l'enfant 2 grammes de valine, à 9 h 30. Cette ingestion n'a entraîné aucun vomissement, aucun malaise, aucun trouble de l'état général.

2) Des prélèvements sanguins ont été effectués 2 h, 4 h, 6 h après l'ingestion de la valine.

3) Les résultats obtenus sont les suivants :

• le pH sanguin, acide modérément à 7,35 au départ, s'est nettement abaissé (7,28 à la 4e heure) de façon prolongée (7,25 à la 6e heure) ;

• parallèlement au développement de l'acidose, on observe un bases-déficit à — 6 ;

• l'acide méthyl-malonique, après une chute transitoire à 9 mg/100 ml, s'est élevé à 12 mg/100 ml dans le sang ; dans les urines des 24 heures suivant l'épreuve, le taux d'excrétion a atteint 109 mg, alors que la valeur de base était 60 mg/24 heures ;

• l'acide pyruvique, dont le taux était élevé au départ (18 mg/l), après une chute marquée, passagère à 5 mg, s'est à nouveau élevé pour atteindre un niveau de 27 mg/l à la 6e heure de l'épreuve ;

• l'acide lactique sanguin a atteint un taux maximum à la 4e heure (380 mg/l) et est redescendu au voisinage de sa valeur initiale, déjà anormalement élevée (285 mg/l) ;

• la glycinémie, très élevée au dosage de base (187 μ moles/100 ml) s'est progressivement abaissée au fur et à mesure que progressait l'acidose (126 μ moles/100 ml à la 4e heure quand le pH est à 7,25 et l'acidémie méthyl-malonique à 12 mg/100 ml).

Par ailleurs :

1) on a observé de légères traces de corps cétoniques dans le sang, mais aussi bien avant qu'après l'ingestion de valine ;

2) la glycémie n'a pas varié, en particulier on n'a pas observé d'hypoglycémie après la charge en valine ;

3) il n'y a pas eu de modification des acides gras non estérifiés.

Au total : l'épreuve de charge en L-valine a accentué de façon notable les perturbations biochimiques existant en permanence. Ceci est surtout net à la 4e heure de l'épreuve. L'acidose provoquée a persisté.

2. Première épreuve de charge en protéines

a) Résultats de l'épreuve (25 g per os) faite le 21-3-69

		Dosage de base		2 h après	4 h après	24 h après
AMM	sang mg/100 ml	5	Ingestion de 25 g de protéines	6	4,5	
	urines mg/24 h	125				229
pH sanguin		7,36		7,34	7,34	

b) Commentaires

L'épreuve de charge en protéines a entraîné :
1) une légère acidose (pH à 7,34),

2) une modification à peine sensible du taux de l'acide méthyl-malonique dans le sang (légère élévation suivie d'une légère chute à 4,5 mg/100 ml),

3) une augmentation nette, significative du taux d'excrétion urinaire de l'acide, qui est passée de 125 à 229 mg/24 heures.

3 - Epreuve à la vitamine B_{12} sous régime à 2 g/kg/j de protéines

Pendant 4 jours l'enfant a reçu une injection intramusculaire de 1 mg de vitamine B_{12} par jour, un dosage de l'acide dans l'urine a été fait chaque jour. Puis pendant une semaine, elle a reçu un comprimé par jour de 100 γ de vitamine B_{12} ; un dosage urinaire a été fait une semaine après l'arrêt du traitement.

		26-3	27	28	29	30	31	1-4	2-4	3	4	5	6	14-4
Qté de vit. B_{12} administrée		1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	100 γ	100 γ	100 γ	100 γ	100 γ	100 γ	100 γ		
AMM	sang mg %	3,5			2									
	urines mg/24 h	98	90	84	75									120

On remarque que les taux d'acide méthyl-malonique se sont légèrement abaissés sous les injections de fortes doses de vitamine B_{12}.

Mais 18 jours plus tard, le taux d'excrétion urinaire a retrouvé sa valeur initiale (dosage urinaire du 21-3-69 : 125 mg/24 heures).

4 - Deuxième épreuve de charge en protéines, sous la forme d'un régime apportant 3 g/kg/jour de protéines, donné pendant une semaine

Pendant cette semaine l'état général de l'enfant s'est altéré : irritabilité inhabituelle, troubles du sommeil avec agitation, diminution de l'appétit, quelques petits vomissements, prouvent que Dominique n'a pas bien supporté l'épreuve.

Les dosages de l'acidurie méthyl-malonique, faits pendant 5 jours à partir du 3e jour de l'épreuve, montrent, par comparaison avec le dernier dosage témoin, fait une semaine auparavant (120 mg/j), une nette élévation des taux d'excrétion urinaire.

dates	13-4	20-4	21-4	22	23	24	25	26	27
taux de protides du régime	2 g/kg/j	3 g/kg/jour							
AMM dans les urines mg/24 h	120				192	200	255	196	195

5 - Etude de l'activité enzymatique des leucocytes

Le Dr Levin, collaborateur de Oberholzer a l'amabilité de bien vouloir faire cette étude dans son laboratoire, à Londres.

Sur le premier échantillon du sang de la malade, qui lui est parvenu altéré, en raison d'un temps de transport trop long, il n'a pu établir de conclusions : en effet si la transformation du méthyl-malonyl-coenzyme A est apparue très insuffisante, celle du propionyl-coenzyme A l'est aussi ; et il est très peu probable qu'il existe simultanément deux déficits enzymatiques.

Aussi le Dr Levin a-t-il accepté de refaire cette étude enzymatique sur un deuxième échantillon de sang, qui vient de lui être envoyé, au moment où paraît ce travail.

E) LE REGIME HYPOPROTIDIQUE

Le régime auquel est soumise l'enfant est strictement défini. Il doit lui apporter une quantité de 2 grammes de protéines par kilo et par jour, et être poursuivi régulièrement sans interruption.

A sa sortie du service le 28-3-69 : elle a 2 ans 10 mois, pèse 9,650 kg (poids idéal pour l'âge : 13,400 kg), et mesure 84 cm (taille idéale : 91,4 cm). Elle reçoit une ration de 18 g de protéines par jour apportées par :

50 g de lait Galliasec demi-écrémé : 10 g de protides
25 g de farine : 2,2 g de protides
3 fruits (apportant chacun 0,6 g) : 1,8 g de protides
4 légumes (apportant chacun 1 g) : 4 g de protides

Ses repas sont ainsi composés :

1) Petit-déjeuner :	lait demi-écrémé	30 g
	farine « Nidine »	25 g
	eau	
	sucre	15 g
2) Déjeuner :	2 légumes de la liste à 1 g	2 g
	beurre	15 g
	pâtes « Aproten »	25 g
	1 fruit de la liste à 0,6 g	0,6 g
3) Goûter :	lait demi-écrémé	20 g
	maïzena + sucre	15 g
	1 fruit de la liste à 0,6 g	0,6 g
4) Dîner :	2 légumes de la liste à 1 g	2 g
	beurre	15 g
	pâtes « Aproten »	25 g
	1 fruit de la liste à 0,6 g	0,6 g

Fruits à 0,6 g de protides		**Légumes à 1 g (poids cru)**		**Aliments à volonté**	**Aliments interdits**
Fruits au sirop		Asperges	50 g	Confiture	Tous les fromages y compris les fromages blancs
Abricots	100 g	Artichauts	40 g	Miel	
Ananas	150 g	Aubergines	100 g	Sucre	
Pêches	150 g	Bettes	60 g	Huile	
Poires	300 g	Betteraves	60 g	Beurre	
Fruits frais		Carottes	100 g	Tapioca	Riz
		Choucroute	100 g	Maïzena	Pâtes
Abricots	65 g	Courges	125 g	Pâtes Aproten	Semoules
Ananas	150 g	Endives	60 g		Fruits secs
Cerises (sans noyau)	55 g	Haricots verts conserve	75 g		Oléagineux
Framboises	50 g	frais	40 g		Amandes
Fraises	75 g	Laitue	75 g		Noix
Groseilles	50 g	Navets	100 g		Noisettes
Melon	100 g	Poireaux	50 g		Légumes secs
Mandarines	75 g	Pommes de terre	50 g		Petits pois
Oranges	65 g	Pois mange-tout	40 g		Chocolat
Pêches	75 g	Radis	100 g		Pâtisseries
Pamplemousses	100 g	Tomates	100 g		Glaces
Pommes	200 g				Bananes
Prunes	85 g				
Raisins	75 g				

IV — REVUE DES OBSERVATIONS PUBLIEES

Depuis 1967, neuf observations sont connues. Cinq d'entre elles ont été bien détaillées.

1) LES DEUX CAS PRINCEPS DU GROUPE D'OBERHOLZER (17)

Oberholzer et ses collaborateurs ont les premiers envisagé la possibilité d'un déficit enzymatique congénital à l'origine de cette acidémie méthyl-malonique de l'enfant. Il est tout à fait remarquable que le diagnostic de la maladie du premier enfant, observé de 1957 à 1959, décédé en 1959, ait été porté 7 ans après sa mort par le dosage de l'acide méthyl-malonique dans un échantillon de sang prélevé quand il avait 19 mois et conservé au congélateur !

CAS N° 1

Observation : il s'agit d'un garçon né en 1957, de parents normaux, dans des conditions normales.

Nourri au sein pendant 7 semaines, il va bien. Dès le sevrage, apparaissent, d'abord intermittents, puis de plus en plus marqués, vomissements, constipation, anorexie. A 8 mois l'enfant est hospitalisé pour vomissements et deshydratation, lors d'une infection respiratoire ; on le trouve alors en acidose métabolique, avec une urémie élevée.

On note une hypotonie marquée, un retard moteur (il ne tient pas assis), une hépatomégalie.

Le diagnostic de tubulopathie est évoqué, mais les urines sont acides, la chlorémie est normale... L'enfant est traité par régime hypoprotidique et solutions alcalines (citrate de sodium, acétate de potassium). La situation s'améliore, l'acidose disparaît mais temporairement. Les mêmes symptômes réapparaissent, à l'occasion d'infections respiratoires et semblent répondre de moins en moins au traitement symptomatique. Malgré un traitement alcalinisant au long cours et la prescription de beaucoup absorber de liquide, l'enfant reste toujours en acidose plus ou moins marquée, ses urines sont acides en permanence. En période aiguë, on trouve des corps cétoniques dans le sang et l'urine.

Au cours d'un sévère accès infectieux, l'enfant développe une insuffisance rénale, et meurt à l'âge de 2 ans en collapsus, convulsions, anurie.

Examens complémentaires au cours de sa vie

- Urines acides ;
- Au cours d'une légère infection avaient été notés :

a) un taux de bicarbonates sanguins à 12 mEq/l ;

b) la présence de corps cétoniques dans l'urine ;

c) un dosage de la cétonémie montrant : 4,2 mg/100 ml.

Une chromatographie des acides aminés avait mis en évidence une élévation marquée de la glycine.

Dosages post-mortem.

Ces dosages ont été faits en 1966, sur du sang prélevé à 19 mois, à un moment où l'enfant était relativement bien, tout en conservant un état d'acidose permanent.

a) taux de bicarbonates sanguins à 14 mEq/l (sous traitement quotidien par citrate de Na 1 g, acétate de K 1 g) ;

b) Acidémie méthyl-malonique 22,5 mg/100 ml.

CAS N° 2

Observation : il s'agit d'une fille née en 1960, de parents normaux. Elle est 3e de la fratrie où :

— l'aînée bien portante, âgée de 8 ans en 1966, aurait fait une « crise » à l'âge de 7 ans ;

— le 2e était un garçon, hypotrophique, vomisseur, décédé à l'âge de 4 mois.

Elle est hospitalisée à l'âge de 3 jours pour suspicion d'occlusion néo-natale : vomissements, chute de poids initiale importante, déshydratation, ballonnement abdominal ; l'examen radiographique est normal, mais on note une acidose.

L'enfant extériorise une diarrhée (à colibacilles) et guérit sous traitement symptomatique.

Au cours des mois suivants : nombreux épisodes de vomissements, de constipation, de distension abdominale.

On note que :

1) la croissance est médiocre, l'enfant hypotonique, avec retard psychomoteur (elle ne tient pas assise à un an) et hépatomégalie modérée ;

2) les urines sont acides, parfois même quand le taux des bicarbonates sanguins est à 20 mEq/l ;

3) il existe toujours un certain degré d'acidose métabolique.

On prescrit un régime de restriction protidique, l'administration de liquide en abondance, de citrate de sodium et d'acétate de potassium.

L'enfant prend du poids ; mais ce traitement n'empêche pas la survenue d'accidents aigus, sévères, d'acido-cétose avec vomissements, déshydratation, surtout lors d'infections intercurrentes.

A un an, l'enfant ne pèse que 7,250 kg. Son retard est sévère sur tous les plans.

Or, à partir de la 2e année, l'enfant fait de surprenants progrès, semble rattraper aussi bien son retard intellectuel que son retard moteur ; elle marche bien à 2 ans.

Mais, au cours des années suivantes, tout en ayant une croissance normale, elle présente, malgré un traitement permanent alcalinisant (bicarbonate de sodium, bicarbonate de potassium 15 mEq de chaque, 3 fois par jour), des épisodes de vomissements acétonémiques avec acidose sévère, que l'on doit combattre immédiatement par perfusion intraveineuse de sérum glucosé et de solutions alcalines.

C'est en 1966 (la fillette a alors 6 ans) que le diagnostic d'acidémie méthyl-malonique est posé.

Examens complémentaires : signes biochimiques

1) Urines acides pendant les périodes d'acidose et parfois même lorsque le taux des bicarbonates sanguins est normal, voire augmenté.

2) Cétonémie : en période aiguë entre 1,2 et 3,5 mg/100 ml ayant même atteint un point culminant de 50 mg/100 ml au cours d'un accès.

3) Présence d'un acide organique inconnu en grande quantité dans les urines, reconnu en 1966 (par chromatographie, réaction colorée avec le diazote-p. nitroaniline, spectre d'absorption, point de fusion), comme acide méthyl-malonique.

Concentrations variables de 0,83 à 1,05 g/100 ml.

Excrétion urinaire de 24 heures mesurée à 2 reprises 5,76 et 5,34 g.

4) Les taux plasmatiques d'AMM déterminés varient de 18,7 à 27,6 mg/100 ml. Le taux dans le liquide céphalo-rachidien fut 18,6 mg/100 ml (le jour où le taux sanguin était 18,3).

5) Les autres examens se sont avérés normaux : les hémogrammes, les dosages d'urémie, la chromatographie des acides aminés (en particulier pas d'élévation de la glycine).

Caractérisation du trouble et essais de localisation du déficit enzymatique

1) L'épreuve de charge en glucose entraîne une élévation inattendue du lactate et du pyruvate sanguins, mais pas de modification de l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique.

2) L'épreuve au glucagon provoque une réponse normale de la glycémie (élévation brutale puis chute prolongée) mais une chute plus importante que prévue des lactates.

3) L'épreuve de charge en protéines entraîne une chute de la glycémie de 64 à 29 mg/100 ml, une chute des acides gras non estérifiés (NEFA), une augmentation des corps cétoniques du plasma, une chute de l'AMM sanguin, mais une élévation marquée de l'AMM urinaire ; au bout de 6 heures, une légère acidose avec chute du pH sanguin et chute des bicarbonates.

4) L'épreuve de charge en valine entraîne une chute de la glycémie, une chute des bicarbonates, une augmentation

- de l'AMM sanguin après légère chute initiale,
- des corps cétoniques,
- des NEFA,

mais pas de changement du lactate, ni du pyruvate dans le sang, peu de modification dans l'excrétion urinaire de l'AMM et des corps cétoniques ; une acidose modérée s'est développée 2 heures après l'ingestion de la valine et a persisté.

5) L'épreuve de charge en graisses donne les mêmes résultats mais moins marqués que ceux de la charge en protéines.

6) L'épreuve de charge à la leucine (3 g per os) entraîne une légère chute de la glycémie sans autres modifications.

7) L'épreuve de charge en propionate de sodium (précurseur immédiat de l'AMM) entraîne des vomissements 10 minutes après l'ingestion initiale de 1,3 g de propionate ; la 2e charge, de 0,75 g, 40 minutes après la 1re, entraîne aussi des vomissements ; la 3e charge plus faible, 0,50 g 2 heures et demie après la 1re est bien supportée.

Résultats :

- chute de la glycémie et des bicarbonates ;
- augmentation nette de l'AMM avec un pic, 3 heures après la charge initiale, au moment où se développe une acidose discrète ;
- excrétion de l'AMM urinaire :

24 h avant le test : 5,76 g/24 h — 24 h après : 7,05 g (urines du jour du test). 24 h suivantes — 5,34 g/24 h.

8) Mise en évidence de l'activité enzymatique des leucocytes.

Technique : homogénéisation et incubation avec du propionyl CoA et carbonate de sodium marqué au ^{14}C *, puis séparation par chromatographie des acides organiques formés et dosages de leur teneur respective en ^{14}C *.

Résultats : il est apparu que l'**AMM était formé en quantité normale,** mais qu'il y avait **une déficience marquée dans la conversion suivante** en acides succinique, fumarique et malique, par comparaison avec ce qui se passe dans les leucocytes d'adultes normaux.

2 - STOKKE ET COLLABORATEURS (21)

Pour leur malade, ceux-ci sont arrivés au diagnostic par leurs propres travaux, sans avoir eu connaissance des recherches et découvertes des auteurs anglais.

CAS N° 3

Observation : il s'agit d'une fille née le 6-9-1967, mère bien portante, père atteint de dysplasie de la hanche. Elle est la 3e fille de la fratrie : les 2 autres sont décédées dans la période néonatale.

1) Fille née en mars 65. 4 semaines après terme. P.N. 3,350 kg. Paraît normale à la naissance. Au 3e jour, polypnée, déshydratation, pH sanguin à 7,03. Décès au 4e jour dans un tableau de septicémie.

2) Fille née en avril 66. 5 semaines après terme. P.N. 2,930 kg. Paraît bien à la naissance. Au 2e jour, boit mal. On note pâleur, hypotonie, troubles respiratoires. Décès au 4e jour dans un tableau de septicémie ou de méningite avec détresse respiratoire.

La 3e fille est née par césarienne, au terme dépassé d'une semaine. P.N. : 2,940 kg.

L'enfant paraît normale à la naissance, mais dès le 2e jour elle alerte par son cri faible, sa coloration grise ; on note une diminution de la motilité spontanée, une irrégularité de la respiration.

Au 4e jour, on la trouve déshydratée, pâle, hypotonique, en état d'acidose. Mais ses urines sont acides (odeur âcre ; pH urinaire $\simeq$ 6) et contiennent protéines et corps cétoniques (passagèrement).

Elle est réanimée, réhydratée par du sérum glucosé hypertonique, et, dès l'équilibre acquis, elle est mise au lait de vache. Au bout de quelques jours, apparaissent des vomissements ; et l'on découvre, en grande quantité, dans les urines, un acide organique inhabituel que l'on met 3 semaines à identifier.

On institue pendant ce temps des modifications du régime (appauvri en graisses, enrichi en protéines et hydrates de carbone) qui aggravent la situation : l'enfant qui refuse ou vomit est gavée par sonde. Son poids passe de 2,940 kg (P.N.) à 1,920 kg.

En raison de cet état très critique, de l'acidose constante, on installe une perfusion continue intraveineuse de sérum glucosé à 5 %, avec bicarbonate de sodium.

Mais la situation reste grave : à 15 jours, l'enfant fait une candidose (bouche et région périnéale) ; au cours de la 3e semaine, une infection pustuleuse de la peau et une escarre au niveau de la région pariétale ; à 21 jours, un purpura pétéchial généralisé transitoire contemporain d'une chute du taux des plaquettes à 50 000/mm³.

Une amélioration générale s'amorce à partir du 25e jour, lors de l'administration par voie veineuse d'une préparation synthétique d'Aminofusine *, que l'on essaie de donner très progressivement par la bouche à partir du 34e jour. Mais à ce moment là, l'enfant fait une infection urinaire très sévère, qui résiste au traitement antibiotique. Elle meurt au 40e jour (16-10-67) dans un tableau de septicémie.

Examens complémentaires

1) Urines acides ;

2) Cétonurie, passagère, notée seulement au 3e jour de la vie ;

3) Présence d'un acide organique inhabituel dans l'urine et dans le sang, qui fut caractérisé en 3 semaines comme de l'acide méthyl-malonique par :

chromatographie en couche mince,
chromatographie gazeuse,
mesure du point de fusion,
spectographie de masse.

Excrétion urinaire :

- variable entre 750 et 1 175 mg/24 heures du 3e au 24e jour,
- puis diminution notable sous régime d'Aminofusine,
- remontée considérable à la période terminale (probablement due au catabolisme des protéines endogènes).

Taux sanguins :

- 31 mg/100 ml au 15e jour,
- 34 mg/100 ml au 22e jour.

4) Etude des acides aminés par chromatographie sur papier et autoanalyseur « Technicon ».

Au 1er jour de la vie : normale.

Aux 3e et 5e jours : normale dans le sang, mais hyperglycinurie et hyperlysinurie.

Aux 6e, 15e, 21e, 22e jours : hyperglycinémie permanente (3,76 mg/100 ml au 15e jour ; 7,43 mg/100 ml au 22e jour ; valeur normale : 1,53 $\pm$ 0,54).

5) Autres examens : rien à signaler de particulier si ce n'est la thrombopénie au 21e jour et la vitaminémie B_{12} normale à 550 pg/ml à 21 jours.

Caractérisation du trouble et essais de localisation du déficit enzymatique.

1) Epreuve au L-glucose marqué au ^{14}C * à l'âge de 22 jours : résultats non concluants.

2) Epreuve de charge en valine marquée au ^{14}C * à l'âge de 38 jours :

— la production de CO_2 obtenue (1 660 millimoles/24 h) est nettement supérieure à celle produite normalement par un prématuré ou un nouveau-né ($\simeq$ 440 millimoles/24 h) ;

— une petite quantité de la radioactivité apparaît dans l'air expiré ;

— l'excrétion urinaire de la radioactivité atteint en 4 heures 20,4 % de la dose injectée. A peu près 6 % de la radioactivité totale de l'urine se trouve dans l'acide méthyl-malonique.

Ces résultats permettent de penser que, chez ce malade, **la valine se transforme en AMM,** et que le **défaut métabolique est dans la dégradation de l'AMM.**

3) Epreuve à l'acide méthyl-malonique tritié (AMM-H_3) à l'âge de 30 jours :

— Toute la radioactivité urinaire est retrouvée dans l'AMM.

Essais thérapeutiques

1) En dépit de la concentration normale du sérum en vitamine B_{12} et, étant donné le rôle connu du cobamide-coenzyme B_{12} dans le métabolisme de l'acide méthyl-malonique, est fait un essai de traitement par la cyanocobalamine :

les 22e et 23e jours sont faites des injections intramusculaires de cyanocobalamine à raison de 1 mg par jour. Mais cela n'entraîne aucune diminution de l'excrétion urinaire de l'acide méthyl-malonique.

2) Le 25 jour est tenté le régime diététique par l'Aminofusine *, préparation synthétique apportant 5 g de protéines par 100 ml, essentiellement sous forme de glycine (1 250 mg) et d'alanine (1 300 mg) et contenant le minimum d'acides aminés essentiels, en vue de réduire l'isoleucine (140 mg), la valine (160 mg), la thréonine (100 mg) et la méthionine (240 mg).

L'Aminofusine * est administrée par voie veineuse ; lipides et glucides sont donnés par sonde gastrique.

3) La vitaminothérapie est poursuivie en même temps que le régime. Le 25e jour est à nouveau faite une injection intramusculaire de 0,1 mg de cobamide-coenzyme ; puis l'administration quotidienne se fait à la dose de 0,01 mg.

Sous ce double traitement, apparaît rapidement une amélioration clinique : cri plus vigoureux, augmentation de l'activité spontanée, prise de poids de 260 g, et pour la première fois depuis la naissance, état d'hydratation correct.

En même temps, l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique diminue nettement, passant de 1 000-800 mg/24 h à 200-100 mg/24 h pendant 3 jours.

4) Au 34e jour, au moment où l'on essaie de remplacer la perfusion par l'alimentation orale, se déclenche l'infection urinaire, qui aboutit à la mort en une semaine. Pendant cette semaine terminale, on note un accroissement considérable de l'excrétion urinaire quotidienne d'acide méthyl-malonique, qui n'est ni empêché, ni atténué par une injection intramusculaire de 1 mg de cyanocobalamine, le 39e jour, veille de la mort.

3 - ROSENBERG ET COLLABORATEURS (18-19)

Ces auteurs américains mettent l'accent sur l'élévation de la glycine, et sur la particularité des corps cétoniques rencontrés, soulevant les premiers l'hypothèse de la parenté entre hyperglycinémie idiopathique et acidémie méthyl-malonique.

CAS N° 4

Observation : il s'agit d'un garçon né en 1967. Parents jeunes, bien portants, non consanguins, d'origine polonaise.

Il est hospitalisé à l'âge de 8 mois dans un coma profond avec acidose métabolique.

On le décrit comme un enfant difficile à nourrir, à croissance médiocre, hypotonique, ne se tenant pas encore assis, ne cherchant pas à se traîner par terre, ou à prendre des jouets avec ses mains.

Il semble que l'épisode aigu ait débuté brusquement : « le jour de l'admission il se mit à respirer avec peine, refusa de manger et perdit conscience ».

A l'entrée à l'hôpital, il est dans le coma, avec une respiration profonde et bruyante, des soubresauts musculaires, une hyperréflectivité tendineuse des rotuliens, achilléens, et un clonus du pied. Il pèse 5,600 kg, mesure 67 cm, a un périmètre crânien de 42,5 cm.

On trouve :

— un pH sanguin à 7,07,
— un taux de bicarbonates inférieur à 5 mEq/l,
— une acétonémie : positive (+),
— des urines acides contenant protéines et corps cétoniques (+ + +) mais pas de sucre.

Les autres examens sont normaux : notamment le taux de la glycémie et l'hématogramme.

L'enfant est réhydraté et l'acidose corrigée par l'administration de bicarbonate de sodium. La conscience redevient normale. L'état général est satisfaisant au bout de 4 jours. Cependant, au cours de la 1re semaine, on remarque une chute du nombre des leucocytes à 2 200/mm³ avec 20 % de polynucléaires neutrophiles, et une chute du taux des plaquettes à 24 000/mm³. Au 11e jour tout est à nouveau normal.

L'enfant, alimenté avec un régime contenant 5 g/kg/j. de protéines se remet en acidose 4 jours plus tard, avec chute des bicarbonates à 10 mEq/l : ceci conduisant à une nouvelle perfusion avec du bicarbonate de sodium, relayée par un régime contenant 1 à 3 g/kg/j. de protéines.

Examens complémentaires

1) Le diagnostic d'acidémie méthyl-malonique est affirmé par la présence en quantité massive dans les urines d'AMM, excrétion de celui-ci diminuant à 450-670 mg/24 heures sous le nouveau régime de restriction protidique.

Le taux sanguin d'AMM est en permanence élevé : 5,5 à 10,8 mg/100 ml.

2) Les corps cétoniques, identifiés par chromatographie en couche mince, sont représentés par l'acétone, le butanone et l'hexanone, c'est-à-dire des cétones à longues chaînes comme on en trouve dans la glycinose.

4) L'étude des acides aminés montre une élévation marquée de la glycine variable dans le temps et apparemment sans relation avec les autres signes cliniques ou biochimiques de la maladie ; en effet :

1. lors de quatre dosages, faits en période d'acido-cétose, ou d'état relativement normal, le taux de glycinémie a été trouvé compris entre 1,8 et 2,8 mg/100 ml de sérum ;

2. lors de quatre dosages, faits lorsque l'enfant était en état satisfaisant, le taux de la glycinémie s'est montré très augmenté (4,8 ; 5,8 ; 6,5 ; 11,6 mg pour 100 ml) et s'est accompagné d'hyperglycinurie.

Les autres acides aminés sont normaux.

Caractérisation du trouble et essai de localisation du déficit enzymatique (19)

1) Un essai d'augmentation du taux de protides dans le régime (5 g/kg/j.) a entraîné la réapparition immédiate de l'acidose, accompagnée de cétose et cétonurie.

2) De même un régime contenant 3 g de protéines par kilo et par jour, mais comportant un supplément en L-valine ou en L-isoleucine (équivalent à une quantité de 5 g/kg/j. de caséine) entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique à 1 700-2 100 mg/24 heures.

3) La même charge en leucine, par contre, n'entraîne aucune modification, clinique ou biochimique.

4) Etude de l'activité enzymatique des leucocytes : les leucocytes isolés, sont mis dans une solution à pH 7,36 en présence d'acide propionique et de propionate 3-^{14}C *, ou d'acide succinique et de succinate 1,4-^{14}C *

Le $^{14}CO_2$ produit à la fin de l'étude est recueilli dans un compteur à scintillation.

Chez le malade étudié, la quantité de $^{14}CO_2$ obtenue à partir du propionate est négligeable, tandis que l'oxydation du succinate se fait normalement.

5) Cette même étude des leucocytes, alors que le malade est traité par de fortes doses de vitamine B_{12}, montre une nette augmentation du $^{14}CO_2$ produit à partir du propionate.

Essais thérapeutiques

L'enfant est mis à un régime hypoprotidique (2 g de protéines par kilo, par jour) sous lequel il excrète 1 100 à 1 250 mg/j. d'acide méthyl-malonique.

Quatre mois après la poussée aiguë d'acido-cétose, c'est-à-dire à l'âge de 12 mois, il est réhospitalisé pour contrôle et épreuve à la vitamine B_{12}. L'enfant est alors dans un bon état clinique. Sa vitaminémie B_{12} a été trouvée normale lors de trois dosages espacés (273 ; 276 ; 314 pg/100 ml). Pendant cinq jours, il reçoit une injection intramusculaire de 1 mg/j. de vitamine B_{12} : l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique tombe progressivement à 2 500 mg/24 heures ; pendant 5 jours, elle reste basse (260 à 400 mg/24 heures), puis recommence à croître, atteignant les valeurs antérieures au traitement en 1 mois (taux supérieurs à 1 100 mg/24 heures).

4 - LINDBLAD ET COLLABORATEURS

Les auteurs suédois retrouvent les mêmes caractéristiques que les auteurs précédents et sont frappés de l'association chez leur malade d'une hyperlactacidémie, encore non signalée.

CAS N° 5 (9)

Observation : il s'agit d'une fille née en septembre 1965 ; parents bien portants, non consanguins.

Elle est le 2e enfant de la fratrie ; l'aîné, un garçon, est normal. P.N. : 3,730 kg.

L'enfant est d'abord nourrie au sein pendant 2 semaines, puis reçoit du lait de vache dont la formule modifiée (taux bas de protéines) lui apporte environ 2 g/kg/jour de protéines.

Dès la période néonatale, elle présente des vomissements ; elle ne regagne son poids de naissance qu'à 1 mois.

Puis, tout en continuant à vomir par intermittence, elle pousse de façon satisfaisante.

A 4 mois, on augmente sa ration protéique ; quelques jours après, à l'occasion d'une infection respiratoire avec conjonctivite, elle présente des vomissements intenses qui entraînent une déshydratation et l'hospitalisation.

A l'entrée à l'hôpital, l'enfant est dans un état comateux avec acidose métabolique sévère, grande hypotonie ; elle pèse 5,200 kg ; on note une légère hépatomégalie, et l'on trouve :

— des urines acides ;
— une cétonurie massive ;
— un taux de bicarbonates plasmatiques à 10 mEq/l.

Une perfusion veineuse avec bicarbonates la réanime rapidement. Mais quelques jours après l'arrêt des bicarbonates, l'acidose réapparaît avec ileus paralytique (la kaliémie est trouvée très basse). Cette rechute nécessite la reprise de la même thérapeutique : perfusion liquidienne, grandes quantités de bicarbonates, apport d'électrolytes (un essai de traitement par le lactate de sodium a induit une rechute de l'acidose, tandis que le THAM et le citrate de sodium se sont montrés efficaces). Le diagnostic évoqué d'acidose d'origine tubulaire ne satisfait pas car les urines sont acides ; il n'y a pas d'hyperchlorémie. Après la guérison de ces deux attaques successives, on maintient un apport bicarbonaté quotidien de 12 à 18 mEq, sous couvert duquel on note une reprise de la croissance, et un taux plasmatique normal des bicarbonates. Devant l'amélioration qui paraît stable, le traitement est interrompu, au bout de 6 semaines. Aussitôt on observe une reprise, avec exacerbation, des mêmes signes : vomissements hypotonie, état de torpeur, acidose.

On décide alors de laisser l'enfant en permanence sous traitement alcalin, en adjoignant un apport de potassium (car elle a tendance à se mettre en hypokaliémie).

A l'âge de 6 mois, elle pèse 6,410 kg, mesure 66,5 cm, a un périmètre crânien de 41,5 cm et donne l'impression d'avoir un retard de développement de 2 mois environ. Elle est hypotonique, tient mal sa tête.

A 9 mois, elle ne tient pas assise ; pèse 7,130 kg. Elle est laissée à un régime hypoprotidique avec apport de 10 mEq/j de bicarbonate de sodium.

Les derniers mois de la première année sont marqués par des fluctuations dans l'état général, la courbe de poids, et grevés de quelques accidents d'acidose sévère provoqués par des modifications de régime, des infections intercurrentes, ou l'interruption du traitement bicarbonaté.

A partir de la deuxième année, on observe une amélioration sur tous les plans : croissance, acquisitions motrices, développement intellectuel. Vers 14-15 mois, on décide d'arrêter la thérapeutique alcalinisante. Quelques jours plus tard, l'enfant vomit, est en légère acidose, avec un taux de bicarbonates standard situé cependant entre 18 et 20 mEq/l. Comme l'état général n'est pas altéré, on ne réinstitue pas le traitement bicarbonaté. L'enfant doit poursuivre seulement le traitement diététique de restriction protidique.

Elle marche à 21 mois ; l'hypotonie a disparu.

Quand elle est revue à l'âge de 2 ans 3 mois, son niveau de développement est normal. On constate alors que simplement sous régime hypoprotidique, et cela depuis un an, la croissance a repris normalement, et que le retard est rattrapé. Mais il existe en permanence une légère acidose, et au moindre jeûne apparaissent des corps cétoniques dans l'urine.

C'est à cet âge, en décembre 1967, que selon la méthode d'Oberholzer on fait une recherche d'acide méthyl-malonique qui s'avère positive.

Examens complémentaires :

1) urines acides (pH variant en fonction de l'apport protéique, parfois très bas 5 ; 4,5) ;

2) pH sanguin : acide en permanence ;

3) ont été déterminés à l'âge de 7 mois :

	Nombre de dosages	Taux mmole/l	Moyenne mmole/l
Cétonémie	4	0,19-0,40	
Lactacidémie	3	**2,3-5,6**	3,9
Pyruvicémie	3	0,16-0,50	0,21

- Apparition de corps cétoniques dans l'urine au cours des poussées aiguës.
- **Elévation marquée des lactates sanguins.**
- Rapport des taux des lactates au pyruvate variant entre 5 et 20.

4) étude des acides aminés

- à 7 mois : hyperglycinurie marquée (excrétion 400 mg/24 h) et hyperglycinémie ;

- à 2 ans 3 mois : excrétion urinaire de glycine à 170 mg/24 h, d'alanine à 25 mg/24 h - glycinémie presque normale (on avait déjà observé qu'après trois semaines de régime hypoprotidique, la glycinémie s'était presque normalisée).

5) dosages de l'acide méthyl-malonique à 2 ans 3 mois :

- dans le sang : 2,6 mg %,
- dans l'urine : 1 340 mg/24 h.

CAS N° 6 - en cours d'exploration (9-10)

Observation : il s'agit d'un garçon, né en 1967 (actuellement âgé de deux ans) qui semble présenter des attaques modérées d'acidose depuis la période néonatale, et qui est hospitalisé à 19 mois (fin de l'année 1968) à l'occasion d'une infection respiratoire aiguë, en acido-cétose sévère avec état de choc.

Réanimé par perfusion liquidienne et bicarbonates, il fait une rechute une semaine plus tard, dès l'augmentation de la ration protidique.

On découvre alors :

- dans les urines une excrétion de 3 650 mg/j. d'AMM.
- dans le sang 1 un taux de 23 mg/100 ml d'AMM.
  2 un taux de 14 mmole/l de corps cétoniques.

Dès qu'il est sorti de la deuxième crise aiguë, on le met à un régime hypoprotidique (2 g/kg/j), et le cours de sa vie reprend normalement.

En six mois d'observation, il n'a pas refait de nouvelle poussée aiguë d'acido-cétose. Sa vitaminémie B_{12} est normale (690 μg/ml).

Caractérisation du trouble et essais thérapeutiques

Les deux enfants (cas n° 5 et cas n° 6) sont étudiés maintenant simultanément et sont soumis tous les deux à un régime fixe hypoprotidique.

Ils semblent avoir acquis un bon équilibre ; leur état clinique et biologique est satisfaisant.

On tente alors **une épreuve à la vitamine B_{12}, après charge en valine** (10) : l'étude est faite en deux temps.

1) chaque enfant, à jeun, doit ingérer 100 mg/kg de valine (et dans les heures suivantes uniquement des jus de fruit) ; des prélèvements sanguins sont faits avant l'ingestion puis au bout de 1 h - 2 h - 4 h - 6 h après l'ingestion de valine.

2) la charge en valine est répétée au bout de 48 heures. Mais une heure avant cette deuxième charge, les enfants reçoivent chacun une injection intramusculaire de 5 mg de cobamide-coenzyme.

3) les urines sont recueillies pendant 4-7 jours.

Résultats :

1) dans le sang : il y a une légère augmentation de la quantité d'AMM, 6 heures après la première charge - l'augmentation initiale est plus lente sous cobamide.

2) dans les urines : l'excrétion urinaire augmente après la première charge ; beaucoup moins après la deuxième.

Cas n° 1 3,43 g AMM/24 h suivant la première charge ;
1,65 g AMM/24 h suivant la deuxième charge.

Cas n° 2 1,44 g/24 h suivant la première charge ;
0,69 g/24 h suivant la deuxième charge.

(et la cétonurie, constante depuis six semaines dans le cas n° 2 a disparu pendant un mois, après l'injection de cobamide).

5 - MORROW ET COLLABORATEURS (14)

CAS N^os^ 7-8-9

Ces auteurs rapportent, en 1968, dans un court article, leur étude de trois malades, qui présentent, en dehors de toute carence en vitamine B_{12} :

1) une excrétion massive d'acide méthyl-malonique dans les urines : 3 à 6 g/24 heures ;

2) une excrétion urinaire anormale de glycine ;

3) une hyperglycinémie intermittente et modérée : 3 à 5 mg/ 100 ml ;

4) et dans deux cas sur trois, on observe une neutropénie et une thrombopénie pendant les accès d'acido-cétose.

V — ETUDE SYNTHETIQUE

Confrontation des cas publiés et de notre observation, au total dix cas. On ne peut qu'être frappé par la ressemblance de toutes les observations.

1 - SUR LE PLAN CLINIQUE

a) Tous les enfants étudiés (trois garçons, quatre filles ; Morrow ne précise pas le sexe de ses malades) ont été hospitalisés pour un premier accès d'acidocétose grave.

Celui-ci est survenu à un âge variable, à l'occasion souvent d'une infection respiratoire ou d'une augmentation de la quantité de protéines dans leur régime. Il s'est traduit par des vomissements intenses, une profonde altération de l'état général, avec déshydratation, parfois coma.

L'attention est attirée par l'existence, souvent citée, de troubles respiratoires, avec respiration ample, bruyante, irrégulière, évocatrice d'un rythme de Küssmaul et orientant rapidement vers l'hypothèse d'une acidose métabolique, confirmée alors par la découverte d'un pH sanguin bas, et d'un taux de bicarbonates plasmatiques également bas.

Cas	Sexe	Age de la 1re grande crise	Circonstances. Fact. déclenchant	Motif de l'hospitalisation	Respir. Kussmaul	pH	Bicarb. mEq/l
N° 1 Oberholzer	M	8 mois	Inf. respir.	Vomissements déshydr.		Acide	12
N° 2 Oberholzer	F	3 jours	Alimentation? Diarrhée à Coli ?	Vomissements ↘ poids		Acide	Bas
N° 3 Stokke	F	2 jours			+	Acide	Bas
N° 4 Rosenberg	M	8 mois		Tr. respir. Coma	+	7,07	< 5
N° 5 Lindblad	F	4 mois	↗ Protéines Inf. respir.	Vomissements déshydr.		Acide	10
N° 6 Lindblad	M	19 mois	Inf. respir.	Tr. digest. état de choc		Acide	Bas
7-8-9 Morrow						Acide	
N° 10 Dominique DIM...	F	2 ans 9 mois	Inf. respir.	Vomissements crise convulsive déshydr. coma	+	6,85	10

b) chez tous on retrouve la notion d'un élevage et d'une croissance difficiles.

La naissance, pour chacun, a été normale (sauf le cas de Stokke (n° 3) : césarienne pour terme dépassé).

Les troubles digestifs ont commencé très tôt dans la vie :

1. Parfois dès les premiers jours : cas nos 2 - 3 - 5 - 6. Mais, en dehors du cas n° 5 de Lindblad, où l'enfant semble avoir eu des vomissements et des difficultés à retrouver son poids de naissance malgré le sein, puis un régime avec un lait contenant un taux bas de protéines, on ne précise pas le mode d'allaitement initial, ni s'il existe un rapport entre le lait reçu et les vomissements.

2. Parfois plus tardivement ; cas nos 1 et 10 - Chez ces enfants, après un départ normal sous allaitement maternel, les troubles digestifs sont manifestement apparus après le sevrage, c'est-à-dire, avec l'introduction du lait de vache :

à l'âge de 7 semaines pour le cas no 1 ;

à l'âge de 3 mois dans notre observation, cas no 10.

Ces troubles digestifs se traduisent par des vomissements, d'abord intermittents, puis de plus en plus importants et fréquents, et une anorexie.

Quelques épisodes de diarrhée sont signalés ; ailleurs de la constipation.

Très rapidement, la croissance se ralentit, la courbe pondérale stagne. Le pannicule adipeux est toujours noté « mince », la musculature « faible ». Les enfants atteints d'acidémie méthyl-malonique sont caractérisés par un retard staturopondéral, une hypotrophie marquée, une grande hypotonie, un retard des acquisitions motrices et psychiques.

On relève dans quelques observations l'existence d'une microcéphalie ; de même celle d'une hépatomégalie, en général modérée.

Cas	Age	Poids kg	Taille cm	P.C. cm	Hypotonie	Hépato-mégalie	Vomis-sements
No 1	à 11 mois	7			Ne tient pas assis	+	+
No 2	à 4 mois				Ne contrôle pas sa tête		+
	à 12 mois	7,25			Ne tient pas assis	+ modérée	+
No 4	à 8 mois	5,600	67	42,5	+	O	+
No 5	à 6 mois	6,410	66,5	41,5	Ne contrôle pas sa tête	+	+
	à 9 mois				Ne tient pas assis		+
No 10	à 7 mois	4,850					+
	à 2 ans 9 mois	9,300	84	45,5	+ au décours du coma	O	+

c) **Un fait particulier à notre malade** (cas no 10) est l'existence de crises convulsives, avec tracés encéphalographiques perturbés. La première de ces crises est survenue à l'âge de 14 mois, apparemment inopinément, et n'a entraîné aucune investigation particulière. La quatrième crise, à 21 mois, suivie de coma, puis au décours de celui-ci d'une somnolence inquiétante, s'est accompagnée d'anomalies électro-encéphalographiques, que l'on reconnaît maintenant très voisines de celles observées lors de la crise convulsive contemporaine de l'attaque d'acido-cétose (ondes lentes et amples de 1 à 2 cycles par seconde, tracé très ralenti).

Par ailleurs, on remarque que l'accès d'acido-cétose qui a conduit au diagnostic de la maladie chez Dominique (cas nº 10) est survenu tard (2 ans 9 mois) et que c'est chez notre malade que le traitement alcalinisant et le régime hypoprotidique a été institué le plus tard. Le retard mental et l'existence de convulsions font poser d'une part le problème de la constitution progressive de lésions neurologiques, que l'on peut peut-être éviter par un traitement précoce, et d'autre part le problème de la toxicité de l'acide méthyl-malonique accumulé.

2 - SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

La maladie se caractérise par une acidose permanente, en général modérée et compensée, une accumulation d'acide méthyl-malonique dans les liquides biologiques, une hyperglycinémie avec hyperglycinurie, et lors des poussées aiguës induites souvent par un facteur déclenchant une aggravation de l'acidose, et l'apparition de corps cétoniques dans les urines et le plasma.

a) **l'acidose est très particulière :**

— le pH sanguin est toujours au-dessous de 7,37 ;

— lors des poussées aigües il peut atteindre 7 et même descendre encore plus bas (6,85 dans le cas nº 10) et s'accompagne alors d'un effondrement du taux des bicarbonates plasmatiques ;

— l'acidification urinaire se fait normalement - les urines sont acides en permanence.

b) **l'appellation, la signature de la maladie** sont données par la présence anormale d'acide méthyl-malonique dans le sang et l'excrétion urinaire parfois considérable de cet acide organique.

	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	7.8.9	Nº 10
Urines g/l		5,760	0,750 à 1,175	1,700 à 2,100	1,340	3,650	3,000 à 6,000	8,000 à 11,200
Sang mg/100 ml	22,5	18,7 à 27,6	31 à 34	5,5 à 10,8	2,6	23		36
LCR mg/100 ml		18,6						8,9

c) **les acides aminés.**

Dans presque tous les cas (sauf le nº 2 d'Oberholzer) on note des anomalies dans la répartition des acides aminés sanguins et urinaires : parfois il s'agit d'une hyperaminoacidémie généralisée, parfois d'une hyperaminoacidurie généralisée.

Mais le trait le plus remarquable est la fréquence avec laquelle on observe une élévation de la glycine, souvent isolée.

Les taux de glycine sont parfois très élevés, mais variables, peut-être en fonction de l'apport protéique extérieur, mais sans rapport semble-t-il, comme le montrent les études de Rosenberg, et le confirment celles de notre observation, avec les signes cliniques de la maladie, ou les autres signes biologiques.

En effet : les dosages faits par Rosenberg montrent :

1) en période d'acido-cétose ou d'état satisfaisant : 1,8 à 2,8 mg % ;

2) en période d'état satisfaisant : 4,8 - 5,8 - 6,5 - 11,6 mg %.

Ceux de Lindblad :

1) en période non contrôlée : hyperglycinurie marquée à 400 mg/24 h ;

2) sous régime hypoprotidique : hyperglycinurie persistante, mais moindre, 170 mg/j.

Dans notre cas :

Sous régime hypoprotidique on note une augmentation progressive de la glycinémie (60 - 80 - 110 - 187 micromoles/100 ml de sérum) au fur et à mesure que l'équilibre acido-basique et clinique s'acquiert.

Cas de Stokke n° 3 :

Elévation de la glycinémie à partir du sixième jour : au quinzième jour à 3,76 mg % ; au vingt et unième jour : 7,43 mg.

Dans deux observations (n° 5 et n° 10) on signale une augmentation de l'alanine.

Dans le cas n° 3, une hyperlysinurie est trouvée dans les premiers jours de la vie.

d) **les corps cétoniques :**

- leur présence dans l'urine peut être déterminée passagèrement par le jeûne.
- dans le sang ils n'apparaissent que lors des poussées aiguës, pouvant atteindre des taux élevés :

cas n° 1 4,2 mg/100 ml,
cas n° 2 1,2 à 3,5 mg/100 ml (pic à 50 mg),
cas n° 5 4 mmoles/l,
cas n° 6 14 mmoles/l.

Particularité : à côté de l'acétone (qui est toujours la fraction la plus importante) on trouve des cétones à longues chaines formés de 4 (ou plus) atomes de carbone ; ils ont été identifiés en butanone-pentanone-hexanone par Rosenberg et coll. dans le cas n° 4, et retrouvés dans notre observation, cas n° 10.

e) **autres anomalies**

1. On remarque une élévation de l'acide pyruvique (cas n° 5 et notre observation cas n° 10) et de l'acide lactique (avec dans le cas n° 5, une hypersensibilité au lactate dont l'administration a induit une poussée d'acidose) ;

2. une élévation passagère de l'acide urique. Observation personnelle ;

3. des modifications du taux de l'urée :

une élévation de l'urémie est signalée dans les cas n° 1 et n° 2 (mais là l'urée redevient ensuite normale) ; dans le cas n° 10 au moment du coma et de la déshydratation, le taux de l'urée sanguine a été de 0,60 g/l mais nous avons constaté, qu'au décours du coma, dans la phase de rééquilibration, d'ailleurs difficile, le taux de l'urée est descendu progressivement jusqu'à 0,08 g/l, puis s'est normalisé et stabilisé.

Contemporainement du taux très bas, le taux de l'ammoniémie s'est élevé à 260 γ/100 ml.

4. des troubles hématologiques sont mis en évidence dans plusieurs observations : leucopénie avec neutropénie, thrombopénie, transitoires au moment des poussées d'acido-cétose :

	OBERHOLZER	OBERHOLZER	STOKKE	ROSENBERG	LINDBLAD	LINDBLAD	MORROW	DOMINIQUE DIM...
ACID. METAB.								
PH	12 → 5,6	6	7,27	7,07	10		↘↘	6,85
RA	N	N	15	5	↘			10
K			N					3,5
CETOSE								
Sang								
mg/100 ml	+ 4,2	++ 50	+	+	+	++	++	++
Urines								
mg/24 h			+	+	+		++	++
AC. METHYL. MALONIQUE								
Sang								
mg/100 ml	22,5	27,6	34	10,8	2,6	23	+	36
Urines								
mg/24 h		5 760	1 175	450 - 2 100	1 340	3 650	3 000 - 6 000	11 200
LCR		18,6						8,9
GLYCINE								
Sang								
mg/100 ml			2,9 - 7,4	11,6	6		3 - 6	45 - 13,5
Urines								
mg/24 h	+	O	++	+	400		+	142
HYPOGLY-CEMIE		+ (charge en valine)	O	O	O	O		O
AC. LACTIQUE		N		N	↗			↗
EPREUVES DE CHARGE		VALINE - LEU. PROTEINES GRAISSES PROPIONATE	^{14}C. VALINE	VALINE ISOLEUCINE LEUCINE	PROTEINES			VALINE PROTEINES
DEFICIT ENZYMA-TIQUE ISOMERASE		↘ LEUCOCYTES		↘ LEUCOCYTES				?

Cas n° 3 Stokke : purpura pétéchial thrombopénique passager à 21 jours.

Cas n° 4 Rosenberg : anomalie observée au décours du coma acidosique du quatrième au onzième jour, puis non retrouvée.

Cas 7 - 8 - 9 Morrow :

Cas n° 10, dans notre observation nous n'avons pas mis en évidence de troubles hématologiques, mais ils sont peut-être passagers et n'ont pu alors être décelés par nos recherches, trop rares.

f) caractérisation du trouble et localisation du déficit

De nombreuses épreuves de charge ont été tentées ; les plus éloquentes et les plus pratiquées ont été :

a) les épreuves de charges en protéines, en propionate de sodium et en valine qui, par leurs réponses permettent d'approcher, par déduction, le site du blocage.

b) actuellement les auteurs se penchent sur l'étude enzymatique des leucocytes pour caractériser avec plus de précision l'enzyme altérée (trois tentatives ont été faites :

1) par Oberhorzer - cas n° 2 ;
2) par Rosenberg - cas n° 4 ;
3) dans le cas de Dominique - n° 10 .

3) SUR LE PLAN EVOLUTIF

— la maladie évolue spontanément vers l'aggravation ; sur un fond d'hypotrophie, de retard staturopondéral considérable, de fragilisation aux infections, se greffent des accidents aigus d'acido-cétose, plus ou moins sévères, plus ou moins fréquents, plus ou moins provoqués. Ainsi l'évolution est sévère, et si elle ne conduit pas l'enfant à la mort à plus ou moins brève échéance, elle le mène à une arriération mentale.

— les cas traités suffisamment tôt, n° 2, n° 4, n° 5, semblent au contraire, rattraper le retard acquis, aussi bien sur le plan physique qu'intellectuel.

— un problème reste posé par le cas n° 10, notre observation personnelle où à l'âge de 3 ans, il semble qu'il y ait des lésions cérébrales organisées, puisque le quotient intellectuel traduit un déficit marqué (79), et qu'il y a eu à plusieurs reprises des crises convulsives.

VI — PHYSIOPATHOLOGIE - BIOCHIMIE

1 - RAPPEL BIOCHIMIQUE : LE METABOLISME DE L'ACIDE METHYL-MALONIQUE

A l'état normal, l'acide méthyl-malonique n'existe pas dans le sang et est tout juste détectable dans l'urine (on admet comme limite supérieure de la normale un taux de 5 mg/24 h).

a) Précurseurs

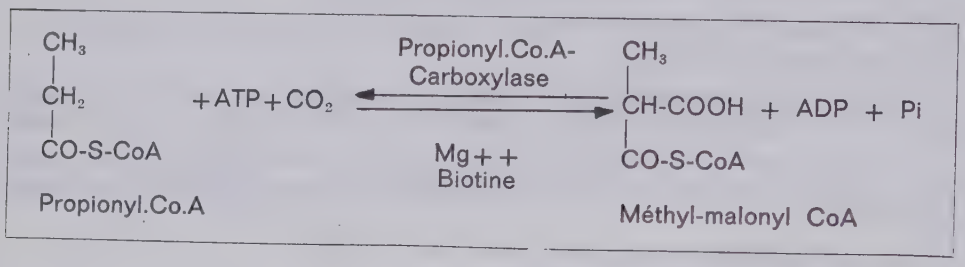
Le méthyl-malonyl-coenzyme A est un produit intermédiaire normal dans un certain nombre de processus métaboliques :

1 - au cours du catabolisme d'acides aminés dérivés des protéines alimentaires : méthionine - thréonine - isoleucine - valine.

2 - au cours de la dégradation oxydative des graisses dont les acides gras sont formés de chaînes à nombre impair d'atomes de carbone, et arrivent au terme ultime de leur catabolisme au propionyl-coenzyme A.

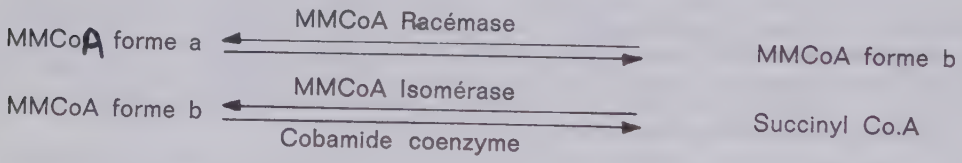
3 - sur la voie catabolique de protéines endogènes : en particulier de bases pyrimidiques telle la pyrimidine.

Le point de rencontre de ces voies est le propionyl-coenzyme A qui, précurseur du méthyl-malonyl-coenzyme A se transforme en ce dernier par carboxylation. (Seule la valine arrive directement au méthyl-malonyl-coenzyme A, sans passer par le propionyl-coenzyme A.)



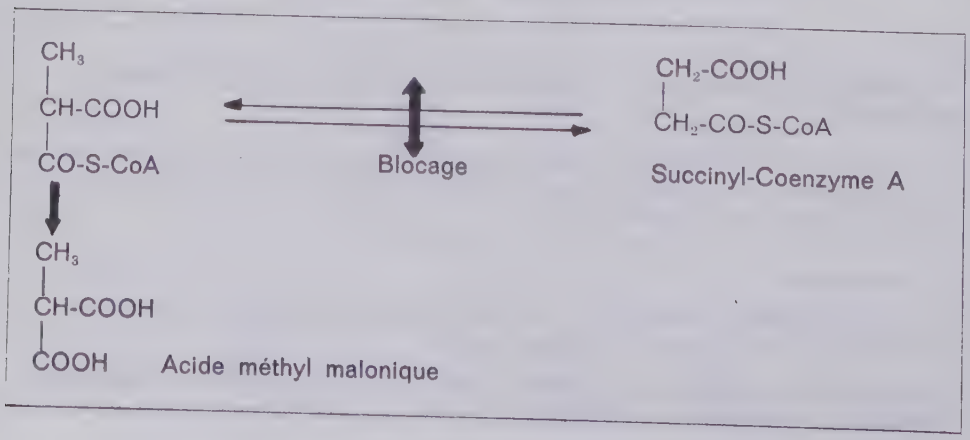
b) **Dégradation du méthyl-malonyl-coenzyme A**

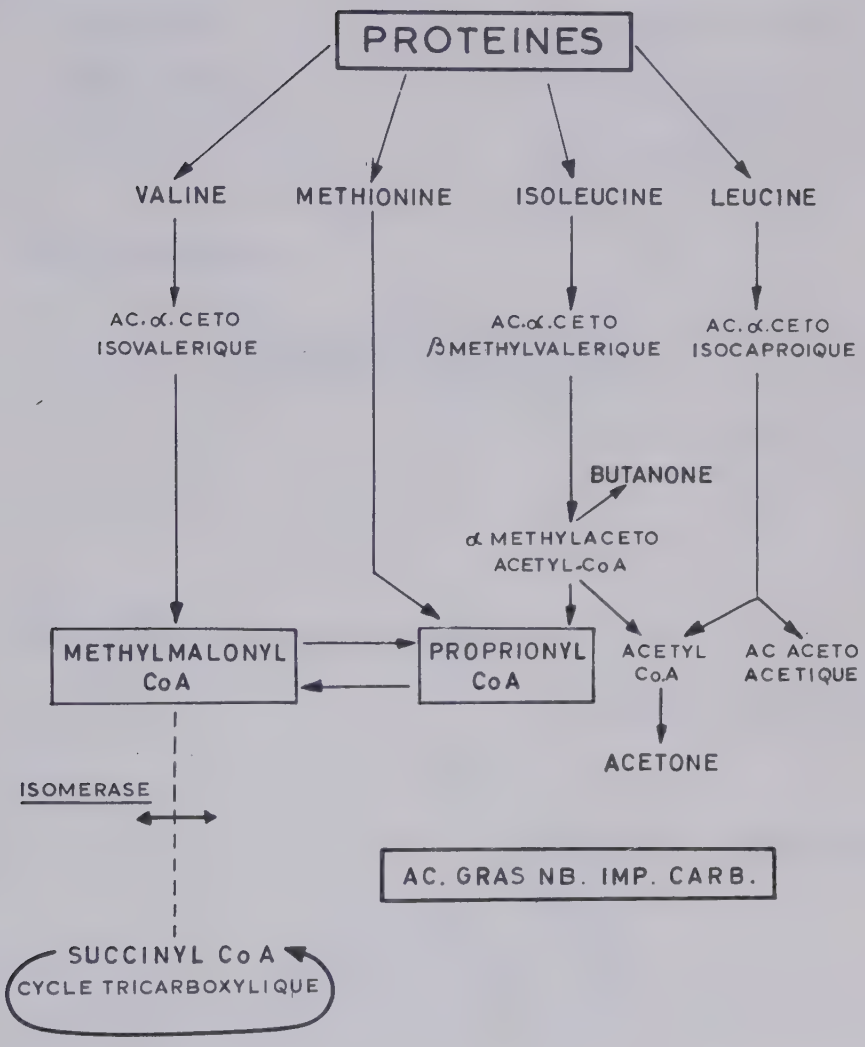
L'étape suivante est la transformation du méthyl-malonyl-CoA en succinyl coenzyme A qui se passe en deux temps :

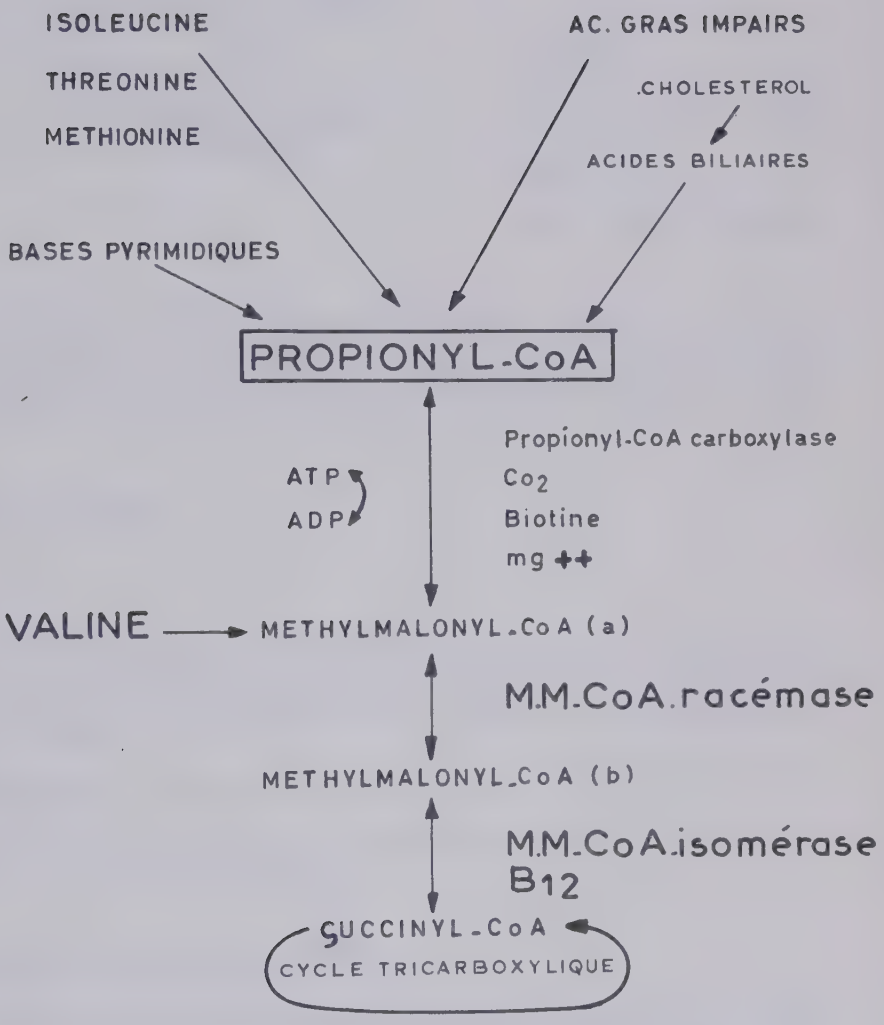


Si le système est normal, la transformation se fait en succinyl CoA par l'intermédiaire duquel tous ces corps précurseurs pénètrent dans le cycle des acides tricarboxyliques de Krebs, pour y être brûlés.

Si le système enzymatique est déficient, la transformation ne se fait pas ou mal, incomplètement, et le méthyl-malonyl-coenzyme A en excès, est dérivé en acide méthyl-malonique qui s'accumule, s'élimine dans l'urine et apparaît dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.




PROTEINES
VALINE
METHIONINE
ISOLEUCINE
LEUCINE
AC. α. CETO ISOVALERIQUE
AC. α. CETO βMETHYLVALERIQUE
AC. α. CETO ISOCAPROIQUE
BUTANONE
α METHYLACETO ACETYL-CoA
METHYLMALONYL CoA
PROPRIONYL CoA
ACETYL Co.A
AC ACETO ACETIQUE
ACETONE
ISOMERASE
AC. GRAS NB. IMP. CARB.
SUCCINYL CoA
CYCLE TRICARBOXYLIQUE


ISOLEUCINE
THREONINE
METHIONINE
AC. GRAS IMPAIRS
CHOLESTEROL
ACIDES BILIAIRES
BASES PYRIMIDIQUES
PROPIONYL-CoA
Propionyl-CoA carboxylase
ATP
ADP
Co_2
Biotine
mg ++
VALINE
METHYLMALONYL-CoA (a)
M.M.CoA.racémase
METHYLMALONYL-CoA (b)
M.M.CoA.isomérase
B_{12}
SUCCINYL-CoA
CYCLE TRICARBOXYLIQUE

c) La conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl coenzyme A se fait en deux étapes et nécessite la présence de deux enzymes : la méthyl-malonyl CoA racémase qui transforme l'isomère a en isomère b et la méthyl-malonyl-CoA isomérase qui transforme l'isomère b en succinyl-coenzyme A.

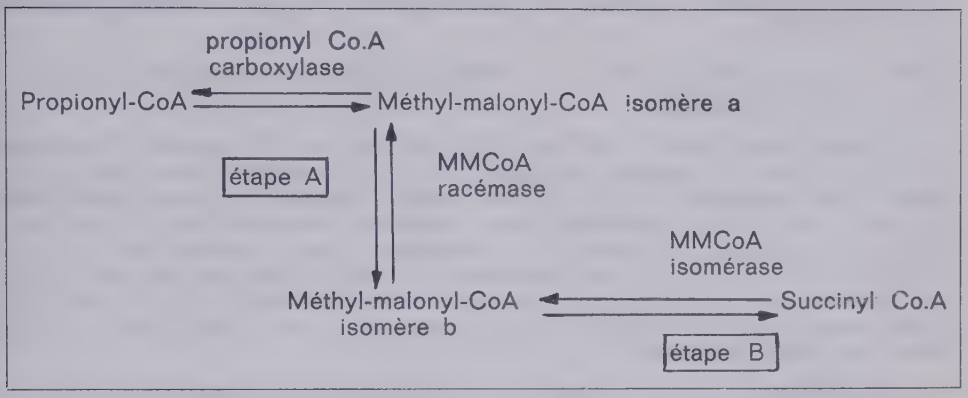


schéma d'après Rosenberg

On sait depuis les travaux sur la vitamine B_{12}, que celle-ci est le coenzyme nécessaire de l'isomérase (sous sa forme cobamide-coenzyme), et que dans les carences en vitamine B_{12}, il existe aussi un blocage métabolique, qui entraîne l'accumulation d'acide méthyl-malonique, son apparition dans l'urine, et un défaut de formation succinyl-coenzyme A (1 - 4 - 20 - 25 - 26).

2) PHYSIOPATHOLOGIE

a) L'acidose

On peut penser que l'acidose chronique est due à la présence anormale et permanente dans le sang d'acide méthyl-malonique. Si celui-ci joue un rôle indéniable, il semble insuffisant lors des poussées aiguës, pour expliquer l'importance de l'acidose à laquelle contribue en fait un ensemble de facteurs (découlant les uns des autres) :

— l'augmentation des acides organiques normaux : acide pyruvique, acide lactique ;

— le taux très bas des bicarbonates plasmatiques ;

— le rôle acide des corps cétoniques.

1. L'accumulation d'acide méthyl-malonique

Elle provient d'un blocage métabolique résultant de l'altération d'une enzyme au niveau de la conversion du méthyl-malonyl coenzyme A en succinyl-coenzyme A.

Ce niveau paraît certain ; il est déduit des résultats obtenus par les différentes épreuves de charge en éléments précurseurs du propionyl-coenzyme A (épreuves de charge en graisses et surtout en protéines et en isoleucine) ou du méthyl-malonyl-coenzyme A ; ces épreuves sont :

a) épreuve de charge en propionate de sodium, qui entraîne une élévation nette de l'acide méthyl-malonique avec baisse du pH sanguin et du taux des bicarbonates plasmatiques ;

b) épreuve de charge en valine (précurseur direct), dont les résultats concordent avec ceux de l'épreuve précédente.

c) épreuve de charge en valine marquée en ^{14}C * ; cette étude isotopique, faite par Stokke, permet de penser que la valine se transforme normalement en acide méthyl-malonique et que c'est la dégradation de l'acide méthyl-malonique qui est entravée.

Mais à quelle étape se situe la déficience ? Est-ce la racémase ou est-ce l'isomérase qui est altérée ?

Par rapprochement avec ce qui se passe dans les cas de carence en vitamine B_{12}, où le déficit en cobamide, coenzyme de la méthyl-malonyl coenzyme A isomerase, est responsable d'une excrétion accrue d'acide méthyl-malonique dans les urines, on a émis l'hypothèse dans l'acidémie méthyl-malonique avec vitaminémie B_{12} normale, d'un déficit de l'isomérase ; cette hypothèse est appuyée par l'effet de la vitamine B_{12} qui, administrée à fortes doses, entraîne une légère diminution du taux d'acide méthyl-malonique. Cette réponse est plus nette dans l'étude de Lindblad, où l'épreuve à la vitamine B_{12} a été sensibilisée par une charge en valine, préalable (10).

La détermination du siège exact du déficit est attendue de l'étude de l'activité enzymatique des leucocytes. Cette étude a été faite par Oberholzer et Levin (17) :

« On sait que la méthyl-malonyl coenzyme A isomérase existe dans le foie et les reins des mammifères (Beek, Flavin, Ochoa, 1957). Nous avons démontré qu'elle était aussi présente dans la muqueuse jéjunale du rat et dans les globules blancs humains. Son absence dans ces tissus, dans les cas d'acidémie méthyl-malonique, serait la preuve finale du siège du blocage métabolique.

Les leucocytes étant facilement accessibles, ce sont eux que l'on utilise pour la mise en évidence de l'enzyme par la méthode de Stern et Friedmann (1960) : Homogénéisation des leucocytes puis incubation avec du propionyl-coenzyme A et du carbonate de sodium marqué au ^{14}C *. Les acides méthyl-malonique succinique, fumarique et malique formés sont séparés par chromatographie sur papier et la quantité de chaque acide formé est déterminée par le ^{14}C * qu'il contient.

Dans la première étude de Levin (cas n° 2) il est apparu que l'acide méthyl-malonique était formé en quantité normale, mais qu'il y avait un défaut marqué de conversion en acides succinique, fumarique et malique. »

Ce résultat est confirmé par les travaux de Rosenberg qui procède par une autre méthode (19) :

Il met des leucocytes de son malade atteint d'acidémie méthyl-malonique en présence de propionate marqué au ^{14}C, ou de succinate marqué au ^{14}C.

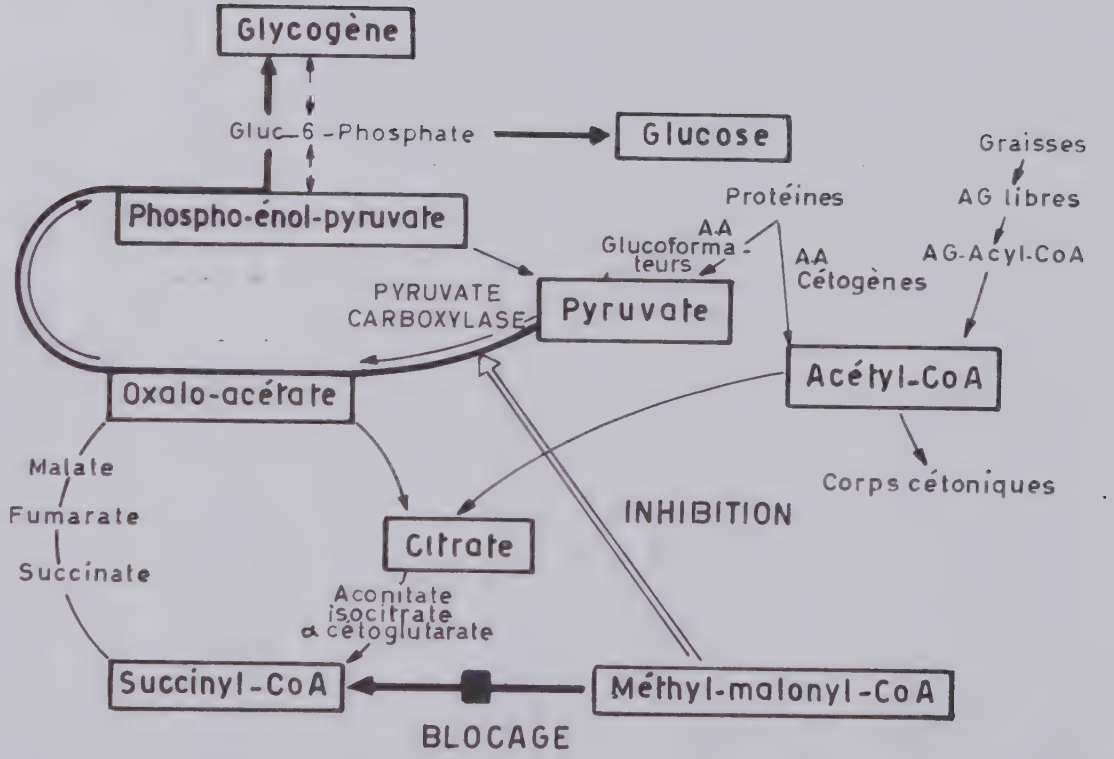
Il recueille le $^{14}CO_2$ formé dans un compteur à scintillation et observe : qu'à partir du succinate la production de $^{14}CO_2$ est normale, tandis que celle à partir du propionate est quasi-nulle.

Il déduit de cette étude que le blocage réside dans la conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A.

Refaisant cette expérience, sous vitaminothérapie B_{12}, il observe que la production du $^{14}CO_2$, obtenue à partir du propionate marqué, est nettement augmentée. Il pense alors que l'enzyme déficiente ne peut être que l'isomérase.

2. Les autres acides organiques

Dans notre observation personnelle (cas n° 10), nous avons relevé une augmentation de la pyruvicémie et de la lactacidémie, et ces résultats corroborent d'une part ceux de Oberholzer (cas n° 2) et d'autre part ceux de Lindblad (cas n° 5).



Effet du blocage enzymatique sur la néoglycogénèse - d'après Oberholzer

Le pyruvate, formé à partir des acides aminés et des acides gras est transformé d'abord en oxalo-acétate, puis en phospho-énol pyruvate, à partir duquel se forme le glucose.

La première de ces étapes, c'est-à-dire la conversion du pyruvate en oxalo-acétate est catalysée par la pyruvate-carboxylase, enzyme-clé de la néoglycogénèse à partir du pyruvate (comme l'ont montré en 1964 Utter et coll.) (23).

Or la pyruvate-carboxylase est inbibée par le méthyl-malonyl coenzyme A.

On peut donc s'attendre à ce que toute inhibition de la pyruvate-carboxylase entraîne une augmentation du taux sanguin du pyruvate, de même du taux sanguin du lactate, et par voie de conséquence une diminution de la glycémie.

(Cependant une hypoglycémie n'a été retrouvée qu'une seule fois : par Oberholzer, après l'épreuve de charge en valine, chez son malade n° 2.)

3. **Les bicarbonates**

Lors d'une « attaque » quelconque, que ce soit excès d'apport alimentaire en protéines ou en acides gras précurseurs, que ce soit fièvre, infection intercurrente, ou au contraire jeûne par le processus du catabolisme des protéines endogènes, l'acidose est non seulement caractérisée par la présence des acides organiques et des corps cétoniques, mais encore par un taux de bicarbonates sanguins extrêmement bas :

Ce phénomène semble dû à un défaut de formation des bicarbonates. Oberholzer suggère que du fait du blocage de la conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A, il est possible qu'il y ait une diminution du turnover dans le cycle de l'acide citrique, dont le succinyl coenzyme A est un élément. Il s'en suit que l'acidose métabolique permanente, peut être due aussi à la réduction primaire de la formation des bicarbonates par le cycle de l'acide citrique ; et cela peut être même un élément plus important que l'abaissement des bicarbonates plasmatiques par le taux de l'acide méthyl-malonique et même par les corps cétoniques.

En effet, dans notre observation personnelle (cas n° 10) la correction de l'acidose a été obtenue par l'administration massive de bicarbonates, malgré la persistance d'une hyperacidémie méthyl-malonique.

b) **La cétose**

1. Lors d'une infection intercurrente, ou d'une agression quelconque, s'associe à l'aggravation de l'acidose, une cétose : des corps cétoniques apparaissent en quantité importante dans le sang et les urines ;

Tentatives d'explication (d'après Oberholzer) :

Comme dans le diabète, ou l'infection, il y a une augmentation considérable de l'utilisation des graisses par le foie.

En 1964, Wieland, Wess et Eger-Neufeldt ont montré que le palmityl-coenzyme A formé à partir des acides gras inhibe la citrate synthétase bloquant ainsi le cycle de l'acide citrique, et déviant l'acétyl CoA vers la formation de corps cétoniques.

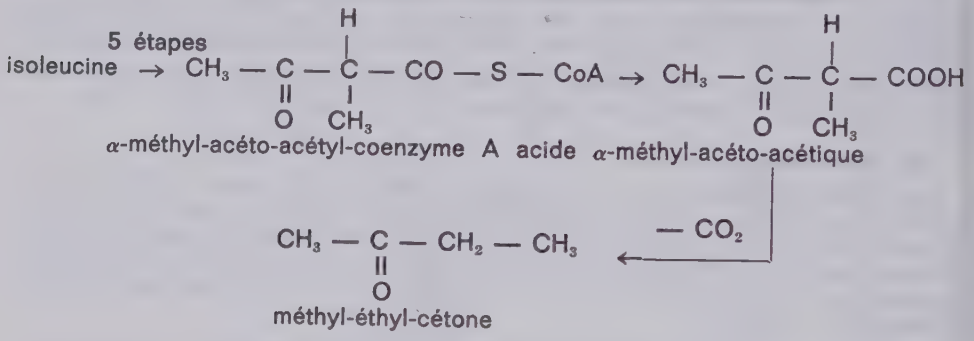
Mais dans l'acidémie méthyl-malonique, la néoglycogénèse étant inhibée par la grande concentration de méthyl-malonyl-coenzyme A, et le maintien de la glycémie normale rendu plus difficile, cela conduit à une **encore plus grande utilisation des graisses,** et à **une formation encore plus importante de corps cétoniques** qu'au cours des autres maladies (diabète, infection habituelle).

Par ailleurs, la fixation du coenzyme A sous forme de méthyl-malonyl-coenzyme A entraîne une diminution du coenzyme A libre. Comme il est nécessaire d'avoir du coenzyme A disponible, l'acétyl coenzyme A formé à partir des acides gras et du pyruvate est dévié vers la formation de corps cétoniques, libérant le coenzyme A.

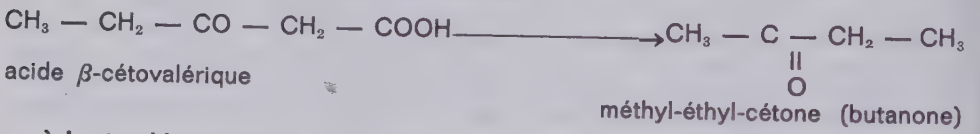
2. Particularités des corps cétoniques rencontrés.

Les hydrazones neutres séparés par chromatographie ont pu être identifiés à l'acétone, le butanone, le pentanone, l'hexanone. Il est étonnant de constater que ces mêmes corps sont rencontrés au cours de l'hyperglycinémie idopathique avec cétose. C'est d'ailleurs dans ce cadre que Menkès (11) les a étudiés et a expliqué l'origine du butanone :

Le 2. Butanone se forme : 1) par décarboxylation spontanée de l'α-méthyl-acéto-acétyl-coenzyme A, produit connu du catabolisme de l'isoleusine



2) à partir de l'acide β céto. n. valérique produit par β-oxydation d'acides gras à nombre impair d'atomes de carbone.



c) **Le trouble associé de la glycine**

— on ignore le trouble métabolique précis à l'origine de la glycinose ;

— on ne voit pas les interrelations qui peuvent exister entre les deux maladies métaboliques.

Cependant les ressemblances cliniques et biologiques de l'acidémîe méthyl-malonique et de l'hyperglycinémie idiopathique dans sa forme précoce avec cétose font poser actuellement le problème de leur parenté.

Il s'agit en effet de maladies métaboliques dues à une enzymopathie congénitale, dont les manifestations apparaissent tôt dans la vie ; troubles digestifs avec vomissements, hypotrophie, retard mental, poussées aiguës d'acido cétose avec déshydratation et coma, à l'occasion d'infections intercurrentes ou d'excès de protéines alimentaires, font partie du tableau dans les deux cas.

Toutes deux nécessitent lors des crises aiguës, un traitement d'urgence hydro, gluco, électrolytique avec apport massif d'alcalins pour combattre l'acido cétose, et le plus tôt possible l'institution d'un traitement diététique au long cours, de restriction protidique. Celui-ci semble permettre, s'il est institué tôt, une croissance normale, la prévention des lésions neurologiques, le rattrapage du retard mental.

Sur le plan biologique, des points leur sont communs :

1) l'élévation de la glycine ; celle-ci ne dépend pas de la cétose (la glycine n'est pas elle-même cétogène), mais semble être en rapport avec la teneur du régime en protéines, et diminuer sous régime hypoprotidique ;

2) la particularité des corps cétoniques qui sont retrouvés dans les deux cas : acétone - butanone, pentanone - hexanone ;

3) l'existence possible de troubles hématologiques à type de leucopénie avec neutropénie et thrombopénie qui paraissent être transitoires et accompagner les poussées d'acido-cétose.

Mais il existe des différences fondamentales, qui semblent exclure l'hypothèse de l'identité du bloc métabolique :

1) dans l'hyperglycinémie idiopathique, on n'a jamais mis en évidence d'acide méthyl-malonique dans le sang ou l'urine ;

2) le test à la leucine, qui induit dans la glycinose une grave poussée d'acidocétose, n'entraîne pas de perturbation dans l'acidémie méthyl-malonique.

VII — GENETIQUE

Comme le dit Rosenberg : « L'âge de survenue de la maladie, la constance de l'élimination urinaire de l'acide méthyl-malonique sont des arguments en faveur d'une erreur congénitale du métabolisme. »

Les études familiales, dans ces observations, montrent que les parents sont bien portants, non consanguins ; mais dans plusieurs cas (n° 2, n° 3) on a la notion de nouveaux-nés ou de nourrissons morts dans des circonstances qui font penser qu'ils étaient atteints de la même enzymopathie. Garçons et filles semblent pouvoir être atteints, indifféremment.

Tous ces éléments permettent de penser que cette anomalie congénitale est héréditaire, et se transmet sur le mode récessif autosomique.

Détection des hétérozygotes : c'est par des épreuves de charge que l'on essaie de mettre en évidence la tare chez les parents, mais très peu de parents ont été, jusqu'à maintenant, étudiés.

Oberholzer a utilisé l'épreuve de charge en propionate de sodium chez les parents du cas n° 2. Cette charge a provoqué une augmentation de l'excrétion d'acide méthyl-malonique dans les urines de la mère. Il n'y a eu aucune réponse chez le père.

Dans notre observation personnelle du cas n° 10, pour compléter l'étude de la maladie de Dominique, nous avons cherché à avoir une preuve de son caractère héréditaire.

Une épreuve au propionate de sodium a été tentée sans succès, car le produit, au goût très désagréable, a entraîné des vomissements immédiats chez l'un et l'autre parent.

Une épreuve de charge de 10 g de L-valine per os a alors été réalisée et dont voici les résultats :

1) dosages de base d'acide méthyl-malonique :
dans le sang = O
dans les urines = traces

2) dosages d'acide méthyl-malonique :
dans le sang, 2 h et 4 h après l'ingestion = O, donc pas d'apparition d'acide méthyl-malonique

dans les urines recueillies 24 heures après l'épreuve
chez le père = 120 mg/24 h
chez la mère = 94 mg/24 h

Une épreuve de charge en valine, faite sur des sujets témoins, n'a pas entraîné d'élévation de l'acide méthyl-malonique dans l'urine.

On peut ainsi prendre en considération cette réponse des parents, et émettre l'hypothèse qu'ils sont tous deux héterozygotes pour la tare.

VIII — THERAPEUTIQUE

L'apparition de vomissements acétonémiques lors d'une attaque grave d'acidose, doit entraîner d'urgence la réhydratation de l'enfant, par apport de sérum glucosé, et sa rééquilibration électrolytique et acidobasique, à l'aide de solutions alcalines, surtout bicarbonatées.

Le diagnostic de la maladie, affirmé sur la présence anormale d'acide méthylmalonique dans le sang et l'urine, doit faire entreprendre un traitement diététique : régime hypoprotidique n'apportant que 2 g de protéines par kilo et par jour.

Un apport de bicarbonate de sodium quotidien, par la bouche, peut être utile au début. Mais il semble que lorsque l'équilibre acido-basique est atteint, le régime hypoprotidique seul suffise pour permettre la reprise normale de la croissance, voire le rattrapage des retards acquis ; l'hypotonie disparaît, les acquisitions motrices sont rapides, le niveau mental paraît aussi devenir normal chez les enfants traités tôt.

Le recul n'est encore assez grand pour dire si les lésions constituées de l'encéphale peuvent s'atténuer.

Le problème de l'origine de ces lésions neurologiques n'est pas résolu. On peut envisager que l'acide méthyl-malonique joue un rôle toxique, et faire un rapprochement avec les troubles neurologiques observés au cours de l'anémie pernicieuse (8), (13).

Actuellement les effets, à l'étude, de la vitaminothérapie B_{12} ouvrent des perspectives thérapeutiques : il semble que l'administration de vitamine B_{12} à fortes doses, entraîne la diminution, temporaire cependant, de la quantité d'acide méthyl-malonique dans le sang et l'urine.

Effet protecteur du lait de femme : dans les cas où la maladie apparaît tôt, dès la période néonatale, peut-être peut-on pallier le déficit par l'alimentation de l'enfant au lait de femme, qui contient beaucoup moins d'acides aminés « toxiques » que le lait de vache, comme l'indique le tableau ci-dessous :

mg/100 ml	LF	LV
Protides	1,4	3,2
Isoleucine	**75**	223
Valine	**86**	240
Thréonine	**62**	161
Méthionine	**28**	86
Glycine	30	69
Alanine	48	121

Les auteurs norvégiens ont essayé une préparation synthétique, l'Aminofusine *, qui a semblé apporter une amélioration (21).

IX — CONCLUSIONS

L'acidémie méthyl-malonique apparaît à travers la description de dix cas, dont notre observation personnelle, tout-à-fait superposable aux autres, comme une entité pathologique bien définie :

1) la clinique se traduit, dès les premiers jours ou mois de la vie, par des vomissements, un retard de développement staturo-pondéral et psychomoteur, et déclenchés par une infection intercurrente ou une modification de régime (augmentation de la quantité de protéines, excès de graisses ou jeûne), des épisodes de coma avec acido-cétose pouvant réaliser un tableau sévère avec déshydratation, convulsions, et évoluer vers la mort ;

2) la biochimie est caractérisée par :

a) l'accumulation d'acide-méthyl-malonique dans le sang, les urines, le liquide céphalorachidien ;

b) une acidose métabolique modérée, compensée, permanente qui s'aggrave au cours des poussées aiguës, et s'accompagne alors de l'apparition de corps cétoniques particuliers (à longues chaînes) ;

3) l'évolution spontanée se fait vers l'aggravation par poussées aiguës d'acido-cétose, et la constitution d'une arriération mentale. Mais sous traitement diététique de restriction protidique, institué tôt, accompagné ou non de bicarbonate, il semble que la croissance reprenne, que le développement psychomoteur de l'enfant s'accélère, lui permettant peut-être de rattraper son retard et de mener une vie normale, où l'on sera cependant à l'affût des menaces de crises d'acido-cétose, pour les combattre aussitôt.

Cette maladie métabolique paraît bien être due à un déficit enzymatique congénital, situé au niveau de la conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A, qui entraîne en amont du blocage, une accumulation de l'acide méthyl-malonique dérivé du méthyl-malonyl-coenzyme A.

L'enzyme altérée semble être la méthyl-malonyl-coenzyme A isomérase, hypothèse non encore totalement prouvée, déduite des résultats d'épreuves de charge en protéines, en propionate de sodium, et surtout en valine, précurseur direct (en particulier valine marquée) et aussi, actuellement, de l'étude de l'activité enzymatique des leucocytes, qui semble le procédé le plus valable, et le plus précis.

L'épreuve de charge en valine peut être utilisée pour la détection d'un trouble mineur, ou le dépistage des porteurs hétérozygotes de la tare.

L'intérêt en face de cette « nouvelle » maladie se porte sur deux points principaux:

1) les ressemblances cliniques et biologiques frappantes de cette enzymopathie avec une autre maladie métabolique, l'hyperglycinémie avec cétose, qui font actuellement poser le problème de leur parenté, voire de leur identité.

2) le rôle que peut jouer l'acidémie méthyl-malonique (comme d'autres maladies métaboliques telles que la leucinose intermittente) dans la genèse des vomissements acétonémiques de l'enfant.

Sans préjuger de la fréquence de telles étiologies, on peut sans doute trouver là une nouvelle approche métabolique de la « cétose périodique fonctionnelle ».

BIBLIOGRAPHIE

(1) BARNESS L.A., YOUNG D., MELLMAN W.J., KAHN S.B., WILLIAMS W.J.
« Methyl-malonate excretion in patient with pernicious anemia ».
New. Engl. J. Med. 1963. 268. 144-146.

(2) CHILDS B., NYHAN W.L., BODEN M., BARD L., AND COOKE R.E.
« Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria ; new disorder of amino acid metabolism.
Pediatrics 1961. 27. 522-538.

(3) COX E.V. AND WHITE A.M.
« Methyl malonic acid excretion : index of vitamin-B_{12} deficiency.
Lancet 1962. 2. 853-856.

(4) EGGERER H., OVERATH P., LYNEN F., STADTMAN E.R.
« On the mechanism of cobamide coenzyme dependent isomerization of methyl-malonyl CoA to succinyl CoA ».
J. Amer. Chem. Soc. 1960 - 82 - 2643.

(5) GIORGIO A.J., AND PLAUT G.W.E.
« Method for colorimetric determination of uninary methyl malonic acid in pernicious anemia ».
J. Lab. and Clin. Med. 1965 - 66. 667-676.

(6) GOMPERTZ D., HYWELL J., ONES J., KNOWLES J.P.
« Metabolic precursors of methyl malonic acid in vitamin-B_{12} deficiency ».
Lancet 1967 1, 424.

(7) HOMMES F.A., KUIPERS J.R.G., ELEMA J.D., JANSEN J.D., JONXIS J.H.P.
« Propionicacidemia, a new inborn error of metabolism ».
Ped. Res. 1968. 2. 519-524.

(8) HUNTER R., MATTHEWS D.M.
« Mental Symptoms in vitamine B_{12} deficiency ».
Lancet 1965. 2. 738.

(9) LINDBLAD B., LINDBLAD Bo.S., OLIN P., SVANBERG B., ZETTERSTROM R.
« Methyl-malonic acidemia. A disorder associated with acidosis, hyperglycinemia and hyperlactatemia ».
Acta Pædiatrica Scand. 1968 57. 417-424.

(10) LINDBLAD B., LINDSTRAND K., SVANBERG B., ZETTERSTROM R.
« Tke effect of cobamide coenzyme in methyl-malonyl acidemia ».
Acta Pædiatrica Scand. 1969 - 58 - 178-180.

(11) MENKES J.H., HURST P.L., CRAIG J.M.
« A new syndrome : progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual substance. »
Pediatrics 1954. 14. 462.

(12) MENKES J.H.
« Idiopathic hyperglycinemia ; isolation and identification of three previonsly undescribed urinary Ketones. »
J. Pediat 1966. 69. 413.

(13) « Mental Symptoms in vitamin-B_{12} deficiency ».
Editorial Lancet 1965. 2. 628.

(14) MORROW G., BARNESS L.A., AUERBACH V.H., DI GEORGE A.M.
« Intermittent glycinemia and Methyl-malonic Acidemia. A new syndrom ? ».
Abstr. : Soc. Ped. Res. 1968. in Pediat. Res. 1968. 2. 295.

(15) MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMONNIER A., CHARPENTIER C.
« Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale. »
L'Expansion Scientifique éditeur. 1968.

(16) NYHAN W.L.
« Treatment of Hyperglycinemia. »
Amer. J. Dis. Child. 1967. 113. 129.

(17) OBERHOLZER V.G., LEVIN B., BURGESS E.A., YOUNG W.F.
« Methyl malonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis ».
Arch. Dis. Child. 1967. 42. 492.

(18) ROSENBERG L.E., LILLJEQUIST A.Ch., HSIA Y.E.
« Methyl malonic aciduria. An inborn error leading to metabolic acidosis, long-chain ketonuria and intermittent hyperglycinemia. »
New Engl. J. Med. 1968. 278 - n° 24. 1399.

(19) ROSENBERG L.E., LILLJEQUIST A.Ch., HSIA Y.E.
« Methyl malonic aciduria metabolic block localization and vit B_{12} dependency. »
Science 1968. 162. 805.

(20) STERN J.R. and FRIEDMANN D.C.
« Vitamine B_{12} and methyl-malonyl CoA isomeriase. I. Vitamin-B_{12} and propionate metabolism ».
Biochem. biophys. Res. Commun. 2. 82.

(21) STOKKE O., ELDJARN L., NORUM K.R., STEEN-JOHNSEN J., HALVORSEN S.
« Methyl malonic acidemia. A new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period. »
Scand. J. Clin. Lab. Investig. 1967. 20 - 313.

(22) TANAKA K., BUDD M.A., EFFRON M.L., ISSELBACHER K.J.
« Isovaleric Acidemia : a new genetic defect of leucine metabolism. »
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 1966. 236 - 242.

(23) UTTER M.F., KEECH D.B. and SCRUTTON M.C.
« A possible role for acetyl-CoA in the control of gluconeogenesis. »
In. Advances in Enzyme Regulation ed. G. Weber. Vol. 2. p. 49 Pergamion Press. Oxford.

(24) WESTALL R.G., DANCIS J., MILLER S.
« Maple sugar urine disease. »
Amer. J. Dis. Child. 1957. 94. 571.

(25) WHITE A.M.
« Vitamin B_{12} deficiency and the excretion of methyl malonic acid by the human. »
Biochem. J. 84. 41 P.

(26) WOOD H.G., KELLERMEYER R.W., STJE NHOLM R., ALLEN S.H.G.
« Metabolism of methyl-malonyl-CoA and the role of biotin and B_{12} coenzyme. »
App. N.Y. Acad. Sci. 1964. 112. 661.

ANNEXE TECHNIQUE

1 - ACIDE METHYL-MALONIQUE

Caractérisation : 5 ml d'urines sont ajustés à pH 6,5 et passés sur une colonne de Dowex 2 x de 2,5 cm de diamètre et 4 cm de hauteur. La résine est rincée à l'eau distillée. L'acide méthyl-malonique est élué par 80 ml de HCl 0,1 N. L'éluat est concentré sous vide et extrait par deux fois 50 ml d'éther.

Les extraits éthérés sont évaporés sous vide à sec et la recristallisation est effectuée dans un mélange acide acétique / toluène (10/90). La caractérisation est effectuée :

1) par chromatographie monodimensionnelle et bidimensionnelle sur papier et couche mince.

Kieselgel G

Solvant : éthanol / OH_2 / Ammoniaque : 35/13/2

Révélation : rouge de méthyle
p. nitraniline diazotée en milieu sodique

Papier Whatman 4

Solvant : éthanol / ammoniaque / OH_2 160/10/30
butanol / acide acétique / OH_2 120/30/50

Révélation : Aniline-xylose
p. nitraniline diazotée en milieu sodique.

2) par le spectre infra-rouge.

Dosage : la technique de Giorgio et Plaut est utilisée directement sur une dilution convenable de l'urine dans HCl 0,1 N (J. of. Lab. and Clin. Med. **66** 1965, 667-677).

Les acides maloniques substitués se colorent en vert en présence de p. nitraniline diazotée en milieu sodique, dans les conditions de pH bien déterminées. Les auteurs travaillent en milieu tamponné à pH 4,3.

L'absorption est lue à 620 nm et une gamme est effectuée dans les mêmes conditions. Pour chaque série de dosages, un point de gamme est effectué.

Pour le sérum et le LCR, on utilise la technique de Oberholzer et coll. pour la déprotéinisation ; la suite du dosage est effectuée comme pour l'urine, mais avec un étalonnage sur solution d'AMM dans un sérum, comme le recommande Oberholzer.

2 - CORPS CETONIQUES

Les techniques utilisées sont celles de Menkès et Rosenberg. Les dinitrophénylhydrazones des corps cétoniques sont précipitées par une solution à 0,2 g pour cent de dinitrophénylhydrazine dans HCl 2 N. Les hydrazones sont séparées en neutres et acides par extraction avec du carbonate de sodium à 10 g pour cent.

Les acides cétoniques sont normaux dans le sang et les urines. La fraction neutre, constituée par les cétones est chromatographiée sur couche mince ;

Kieselgel G.

Hexane/chloroforme (1/2).

Révélation : hydroxyde de sodium à 2 g pour cent dans l'éthanol absolu.

Les cétones sont colorées en marron.

Identification

La séparation est effectuée sur couche épaisse pour analyse préparatoire de Kieselgel G. Les solvants de séparation sont identiques mais le temps de migration est plus long.

Les dinitrophénylhydrazones des cétones sont éluées dans l'acétate d'éthyle après grattage des zones intéressantes.

Les spectres infra-rouge sont effectués avec les dinitrophénylhydrazones des cétones de référence.

3 - ETUDE DES ACIDES AMINES

Le dosage des acides aminés sanguins et urinaires a été effectué sur auto-analyseur Technicon, en 22 heures, avec un gradient de pH variant de pH 2,875 à 5,00.

Le sérum et les urines sont déprotéinisés par l'acide sulfo-salicylique cristallisé dans les proportions suivantes :

Sérum 2 ml Ac. sulfo salicylique 100 mg	Urine 4 ml Ac. sulfo salicylique 150 mg

La chromatographie des acides aminés pour urines, sérum et LCR, est effectuée dans les conditions suivantes :

Première dimension : électrophorèse à pH 1,9 (tampon - acides formique et acétique)

Deuxième dimension : chromatographie en butanol/acide acétique/eau (120/30/50) les acides aminés sont révélés par la ninhydrine à 2 g pour mille dans l'éthanol absolu.

Vu, le Président de Thèse
Julien MARIE

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur provisoire
Georges BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE